MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA

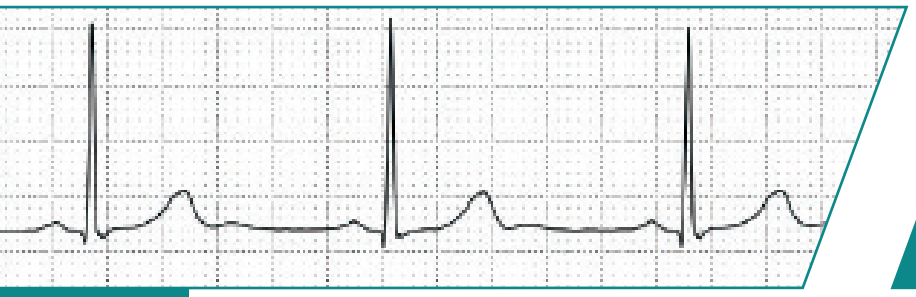
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ŞI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIŢANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

DEPARTAMENTUL MEDICINA INTERNĂ

Valeriu REVENCO
Livi GRIB

Manual de CARDIOLOGIE

Manual de CARDIOLOGIE



Volumul 1

Vol. 1

2025

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

DEPARTAMENTUL MEDICINA INTERNĂ

Manual de
CARDIOLOGIE

Vol. I

PRINT CARO

CHIȘINĂU • 2025

CZU 616.1-07-08(075.8)
M 30

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității
al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
(proces verbal nr. 07 din 14.04.2025)

CARDIOLOGIE
Manual, vol. I

Autori coordonatori:

Valeriu REVENCO, șef Disciplina de Cardiologie, Departamentul Medicină internă, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Livi GRIB, șef subdiviziune clinică universitară Disciplina de Cardiologie, IMSP SCM „Sfânta Treime”, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef Departament Medicina Internă

Recenzenți:

Valeriu Istrati, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef catedră

Ghenadie Curocichin, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef catedră

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Manual de cardiologie / autori coordonatori: Valeriu Revenco, Livi Grib; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Departamentul Medicina Internă. – Chişinău: Print-Caro, 2025 – . – ISBN 978-5-85748-218-6.

Vol. 1. – 2025. – 408 p.: fig. în parte color, tab. – Bibliogr. la sfârşitul cap. – [300] ex. – ISBN 978-5-85748-219-3.

616.1-07-08(075.8)
M 30

© CEP *Medicina*, 2025
© V. Revenco, L. Grib, 2025

CUPRINS

Abrevieri 7

INTRODUCERE 9

Capitolul 1. NOȚIUNI DE ANATOMIE CLINICĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR (*Ecaterina Argint, Tamara Hacina*) 11
1.1. Pericardul 12
1.2. Configurația externă a inimii 13
1.3. Configurația radiologică a inimii 15
1.4. Camerele inimii 16
1.5. Atriile 16
1.6. Ventriculele 17
1.7. Aparatul valvular al inimii 18
1.8. Sistemul excitoconductor al inimii 20
1.9. Inervația extrinsecă a inimii 21
1.10. Vascularizația inimii 21
1.11. Arterele coronare 24
1.12. Venele inimii 25
Bibliografie 25

Capitolul 2. NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE CLINICĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR (*Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Cobeț*) 27
2.1. Inima 27
2.2. Proprietățile fiziologice ale inimii 27
2.3. Ciclul cardiac, fazele și durata lor 33
2.4. Sistemul specializat excitoconductor al inimii 35
2.5. Funcția de pacemaker a nodulului sinusal 36
2.6. Circulația sângelui (generalități). Microcirculația și sistemul limfatic 37
2.7. Distensibilitatea vasculară 40
2.8. Presiunile venoase – presiunea atrială dreaptă și presiunile venoase periferice 41
2.9. Microcirculația și sistemul limfatic – schimbul lichidian la nivelul capilar, lichidul interstițial și fluxul limfatic 43
2.10. Controlul local și umoral al fluxului sangvin tisular 44
2.11. Controlul umoral al circulației sangvine 46
2.12. Reglarea circulației sangvine, debitului cardiac și controlul presiunii arteriale 48

2.13. Metode de măsurare a presiunii sângelui 48
2.14. Aparate pentru măsurarea indirectă a presiunii sângelui 49
2.15. Reglarea circulației sangvine pe cale nervoasă 50
2.16. Mecanisme reflexe pentru menținerea presiunii arteriale normale 51
2.17. Rolul dominant al rinichilor în reglarea pe termen lung a tensiunii arteriale și în hipertensiune 52
2.18. Debitul cardiac, întoarcerea venoasă și reglarea acestora 53
Bibliografie 56

Capitolul 3. EVALUAREA CLINICĂ A BOLNAVULUI CARDIAC
(*Livi Grib, Romeo Grăjdieru, Virginia Caşcaval, Doina Ranga, Carolina Guzun*) 58
3.1. Anamneza 58
3.2. Simptome majore 58
3.3. Durerea toracică 58
3.4. Dispneea 62
3.5. Palpitațiile 64
3.6. Sincopa 65
3.7. Edemele 67
3.8. Tusea 68
3.9. Cianoza 68
3.10. Astenia 69
3.11. Examenul obiectiv 69
3.12. Tipul constituțional 69
3.13. Facies 70
3.14. Examenul tegumentelor și al fanerelor 70
3.15. Hipocratism digital 71
3.16. Inspecția gâtului 71
3.17. Inspecția regiunii precordiale și a vaselor mari 72
3.18. Palparea regiunii cardiace 73
3.19. Percuția regiunii cardiace 74
3.20. Auscultația inimii 76
3.21. Zgomotele cardiace 78
3.22. Suflurile cardiace 81
Bibliografie 85

Capitolul 4. EXPLORAREA PARACLINICĂ A PACIENTULUI CARDIAC
(*Elena Samohvalov, Alexandra Grejdieru, Marcel Abraș, Andrei Grib, Olga Bernaz, Vitalie Grib, Adriana Untilov*) 87
4.1. Evaluarea biologică: teste de laborator, biomarkeri serici 87
4.2. Electrocardiograma 89
4.3. Efectuarea ECG cu 12 derivații 92

4.4. Detecția QRS 99
4.5. Testul ECG de efort 102
4.6. Testul de înclinare (cu masă înclinată)..... 103
4.7. Radiografia toracică 104
4.8. Ecocardiografia 113
4.9. Imagistica nucleară în cardiologie 119
4.10. Imagistica radionuclidică a funcției cardiace 122
4.11. Tomografia cu emisie pozitronică 124
4.12. Tomografia computerizată cardiacă 125
4.13. Rezonanța magnetică cardiacă 127
4.14. Studiul electrofiziologic intracardiac 130
4.15. Cateterismul cardiac 135
4.16. Interpretarea rezultatelor reexplorării cardiace invazive 148
Bibliografie 161

Capitolul 5. FACTORII DE RISC ȘI PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE (*Elena Samohvalov, Livi Grib, Alexandra Grejdieru, Silvia Filimon, Romeo Grăjdieru, Diana Fetco-Mereuță, Virginia Caşcaval*)..... 166
5.1. Estimarea riscului cardiovascular total 168
5.2. Factorii de risc cardiovascular clasici 170
5.3. Factorii de risc cardiovascular recent descriși 195
5.4. Măsurarea preclinică a leziunilor vasculare..... 198
5.5. Prevenția bolilor cardiovasculare..... 214
Bibliografie 222

Capitolul 6. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ
(*Angela Tcaciuc, Valeriu Revenco, Livi Grib, Andrei Popov*) 241
6.1. Hipertensiunea arterială. Noțiuni generale 241
6.2. Etiopatogenia hipertensiunii arteriale 244
6.3. Diagnosticul hipertensiunii arteriale 251
6.4. Tratamentul hipertensiunii arteriale 262
6.5. Urgențe hipertensive 293
Bibliografie 304

Capitolul 7. DISLIPIDEMIILE
(*Angela Tcaciuc, Valeriu Revenco, Livi Grib, Artiom Țurcan, Vlada Siric-Martîniuc*)..... 307
7.1. Metabolismul și transportul lipoproteinilor 307
7.2. Dislipidemiile în diabet zaharat 311
7.3. Clasificarea dislipidemiilor 312

7.4. Dozarea de laborator a lipidelor și lipoproteinilor 314
7.5. Tratamentul dislipidemiilor 315
7.6. Recomandări în conduita unui individ cu dislipidemii 317
7.7. Tratamentul farmacologic al dislipidemiilor 319
Bibliografie 325

Capitolul 8. ATEROSCLEROZA
(*Livi Grib, Valeriu Cuciuc, Andrei Grib, Felicia Ostap, Ion Gobjila*) 327
8.1. Etiologia aterosclerozei 329
8.2. Evoluția și complicațiile aterosclerozei 337
8.3. Sindroamele clinice ale aterosclerozei 341
8.4. Metode de diagnosticare a aterosclerozei 344
8.5. Imagistica plăcii aterosclerotice 345
8.6. Prevenirea și tratamentul aterosclerozei 348
Bibliografie 355

Capitolul 9. BOALA ARTERELOR CORONARE. SINDROAME CORONARIENE CRONICE (*Snejana Vetrilă, Marcel Abraș, Andrei Grib, Romeo Grădjieru, Valeriu Revenco*) 358
9.1. Definiție, epidemiologie, etiologie 358
9.2. Patogenia și clasificarea sindroamelor coronariene cronice 359
9.3. Manifestările clinice în sindroame coronariene cronice 362
9.4. Imagistica funcțională 375
9.5. Algoritm de diagnosticare și de selectare a testelor adecvate 382
9.6. Tratament, prognostic, perspective pentru viitor 387
9.7. Cazuri clinice 403
Bibliografie 407

ABREVIERI

AHA – American Heart Association
AP – angină pectorală
apoA1 – Apolipoproteina A1
ASI – Activitate simpatică intrinsecă
ATI – Anestezie și terapie intensivă
AVC – Accident vascular cerebral
BAC – boala arterelor coronare
BB – beta-adrenoblocante
BCR – Boală cronică renală
BCV – Boală cardiovasculară
BMS – stent metalic simple
BPOC – bronșită cronică obstructivă
BRA – Blocant de receptor de angiotensină
BRS – bloc de ram stâng
CABG – by-pass/șuntare aorto-coronariană
CF – clasă funcțională
CMPD – Cardiomiopatie dilatativă
CT – tomografie computerizată
CV – cardiovascular
DASH – Dietary Approaches to stop Hypertension
DES – stent activ farmacologic
DZ – diabet zaharat
ECG – electrocardiografie
EcoCG – ecocardiografie
eGFR – rata filtrării glomerulare
ESC – Societatea Europeană de Cardiologie
FE – Fracție de ejecție
FR – Factori de risc
FRCV – Factori de risc cardiovascular
Hcys – homocisteină
HELLP – Hemolysis elevated liver enzymes low platelets

HTA	– Hipertensiune arterială
HVS	– Hipertrofie ventriculară stânga
IC	– insuficiență cardiacă
IECA	– Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IMA	– infarct miocardic acut
IMC	– Indicele Masei Corporale
IMT	– Grosimea intimă-medie
Lp (a)	– Lipoproteina (a)
NTG	– nitroglicerină
OMS	– Organizația Mondială a Sănătății
PAI-1	– Inhibitorul activatorului plasminogenului-1
PCI	– intervenție coronariană percutanată
PPT	– probabilitate pre-test
PWV	– Velocitatea undei pulsatile
RCV	– Risc cardiovascular
SCA	– sindrom coronarian acut
SCC	– sindroame coronariene cronice
SCORE	– Systematic Coronary Risc Evaluation
SHEP	– Systolic Hypertension in the Eldery Program
SNS	– Sistemul nervos simpatic
SR	– Slow release (eliberare lentă)
SRAA	– Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
SYST- Eur	– Systolic Hypertention in Europe
TA	– Tensiunea arterială
TAD	– Tensiune arterială diastolică
TAS	– Tensiune arterială sistolică
UH	– Urgență hipertensivă
VS	– Ventriculul stâng

INTRODUCERE

Cardiologia este o ramură esențială a medicinei, dedicată studiului și tratamentului afecțiunilor inimii și sistemului cardiovascular, domeniu cu o importanță deosebită atât în prevenirea, cât și în gestionarea celor mai frecvente și periculoase afecțiuni care afectează sănătatea umană, precum bolile cardiovasculare (BCV). De-a lungul decadelor, progresele în tehnologia medicală, în înțelegerea fiziopatologiei BCV și în dezvoltarea de tratamente inovative au transformat profund complexul diagnostic și terapeutic al acestei specialități. Cardiologia actualmente parcurge o cale cu evoluție accelerată, consecință a tendințelor naturale în toate domeniile nozologice ale disciplinei. Știința cardiologică contemporană are ca scop pătrunderea în orice problemă nouă și actuală prin studierea tuturor aspectelor de bază ale factorilor de risc cardiovascular cât și nozologiilor respective, mai ales când fiecare dintre ele pot fi la tangență cu diferite comorbidități, cu căutarea argumentată și găsirea soluțiilor optimale posibile de diagnostic și tratament.

Propunem această lucrare colectivă a colaboratorilor Disciplinei de Cardiologie a Departamentului de Medicină Internă a USMF „Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, pornind de la necesitatea acută de a asigura un suport didactic actualizat, pentru studenți și rezidenți. Acest manual de cardiologie în 3 volume a fost conceput pentru a oferi o abordare cuprinzătoare și clară a celor mai importante subiecte din domeniul cardiologiei, de la principiile fundamentale ale funcționării inimii și ale sistemului cardiovascular, până la managementul avansat al afecțiunilor cardiovasculare complexe. Scopul nostru este să oferim o resursă didactică valoroasă pentru studenți, rezidenți, medici specialiști și toți profesioniștii din domeniul sănătății care doresc să înțeleagă, să diagnosticheze și să trateze bolile cardiovasculare cu rigoare științifică și compasiune pentru pacienți.

În această lucrare, am integrat cele mai recente cercetări și ghiduri clinice, abordând în mod sistematic BCV, precum insuficiența cardiacă, infarctul miocardic, aritmiile, hipertensiunea arterială și bolile valvulare, dar și aspecte esențiale ale prevenției cardiovasculare, cu elemente de educație a pacientului și a managementului post-operator. De asemenea, manualul pune accent pe importanța unei abordări interdisciplinare, colaborarea între cardiologi, chirurgi, specialiști în imagistică și alți profesioniști, aceasta fiind crucială pentru obținerea celor mai bune rezultate terapeutice.

Fiecare nozologie abordată conține actualitate medicală, definiții, clasificări, factori de risc, etiopatogenie, plecând de la structură, funcție, modificări patologice, cât și consecințele clinice și evolutive, diagnosticul având parcursul inves-

tigațiilor contemporane, iar tratamentul fiind fundamentat și validat prin studii clinice, registre și ghiduri. Conștientizăm că, la moment, oferim doar o „imagine a clipei”, cardiologia avansând foarte accelerat pentru medic și fericit pentru pacient, majoritatea capitolelor conțin introducere, etiologie, patogeneza, tablou clinic, clasificări, diagnostic și tratament, incluzând figuri și tabele importante, cât și anexe cu scoruri și recomandări, iar în calitate de bibliografie obligatorie pentru temele abordate au fost cărțile medicinale de pregătire, completate și actualizate prin prisma noilor ghiduri internaționale de practică cardiologică.

Cititorul acestui manual are fericita ocazie să învețe și din experiența medicală a autorilor, specialiști și profesioniști cu experiență în domeniu. Cu intenția de a corespunde necesităților medicului în formare, de a pătrunde în tainele disciplinei, ne-am străduit să vizionăm structura fiecărui capitol astfel ca să fie comod de a însuși mai ușor fiecare temă, iar cititorii ne vor transmite dacă am reușit această intenție. Prin urmare, cea mai dorită realizare și împlinire pentru noi ar fi aprecierea înaltă a studenților și rezidenților, cât și contribuirea noastră modestă la desăvârșirea lor profesională pe viitor!

În acest context, considerăm că acest manual va fi un ghid didactic util nu doar în formarea teoretică, ci și în aplicarea practică a cunoștințelor acumulate, odată cu fiecare pas al evoluției pacientului cu afecțiuni cardiovasculare. Fiind o disciplină în continuă schimbare, cardiologia necesită o învățare continuă, iar scopul nostru este să oferim un instrument care să ajute fiecare cititor să rămână la curent cu cele mai noi descoperiri și să aplice aceste cunoștințe într-un mod eficient și empatic.

În încheiere, dorim ca acest manual de cardiologie să devină nu doar o sursă de informație, ci și o inspirație pentru profesioniștii din domeniul sănătății meniți să reușească să abordeze bolile cardiovasculare cu dedicație și pasiune, având în vedere impactul enorm al sănătății inimii asupra calității vieții pacientului cardiac.

Autorii coordonatori

Capitolul 1. NOȚIUNI DE ANATOMIE CLINICĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Ecaterina Argint, Tamara Hacina

Cunoașterea anatomiei inimii de către medicul clinician are o importanță deosebită pentru înțelegerea fiziopatologiei bolilor cardiovasculare, dar și pentru interpretarea corectă a explorărilor imagistice actuale care au progresat foarte mult în ultima perioadă [1].

Inima este un organ cavitar, fibromuscular, în formă de con neregulat, situat în mediastinul mijlociu-inferior, cu axul lung întins oblic de-a lungul unei linii care pornește de la linia scapulară dreaptă la nivelul marginii superioare a scapulei posterior până la linia medioclaviculară stângă anterior în spațiul intercostal V. O treime din inimă se află la dreapta planului median (medio-sagital) al corpului și două treimi la stânga acestui plan (figura 1.1).

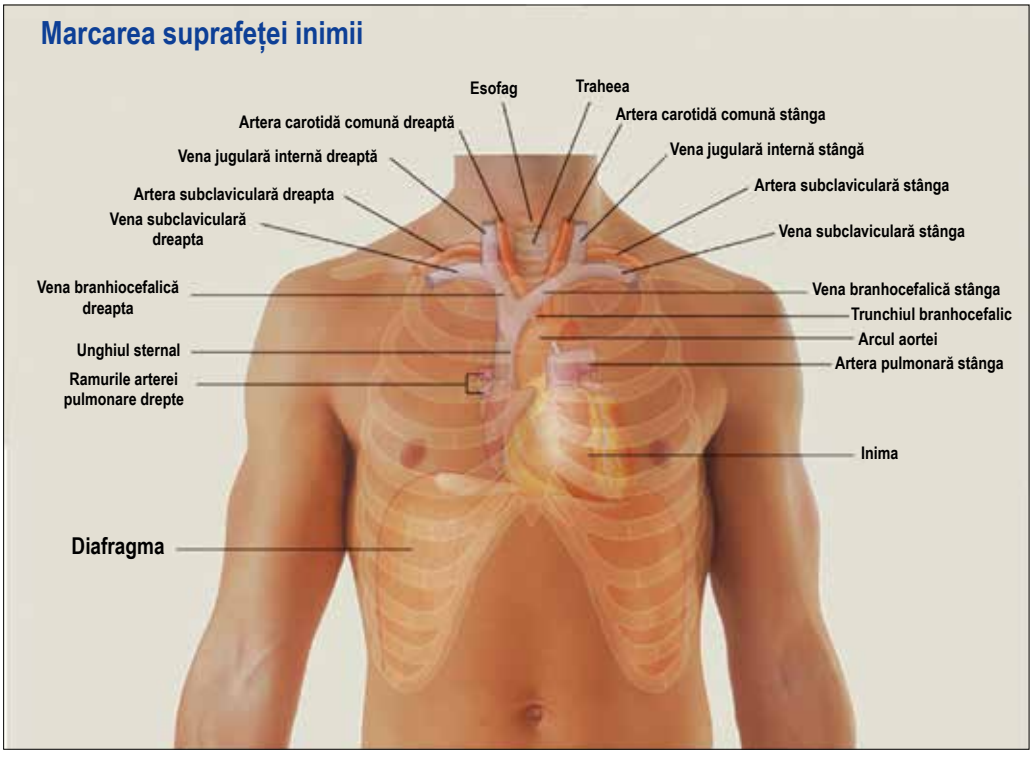


Figura 1.1. Marcarea suprafeței inimii

Clasic, mărimea cordului este comparată cu mărimea pumnului al individului respectiv. Această comparație este mai mult sugestivă decât fidelă, deoarece mărimea cordului variază în funcție de tipul constituțional, de vârstă, de starea fiziologică, eventual de patologie.

Baza inimii se proiectează la nivelul cartilajelor coastelor a III-a. O linie, care unește capetele superioare ale marginilor drepte și stângi ale cordului, reprezintă marginea superioară a inimii [6].

Limita dreaptă a inimii pornește de la marginea superioară a celui de-al treilea cartilaj costal drept până la marginea inferioară a celui de-al cincilea cartilaj costal drept, ușor lateral de marginea sternală dreaptă.

Limita stângă a inimii pornește de la marginea superioară a coastei III (la mijlocul distanței între marginea stângă a sternului și linia medioclaviculară stângă) și se îndreaptă inferolateral până la spațiul intercostal V, cu 1-1.5 cm medial de la linia medioclaviculară.

Inferior, inima este delimitată de o linie care pornește de la capătul inferior al marginii drepte până la apexul cardiac, care se află în al cincilea spațiu intercostal stâng cu 1 cm medial de la linia medioclaviculară stângă.

1.1. Pericardul

Cordul este acoperit de pericard – un sac fibroseros alcătuit din trei straturi distincte. Stratul exterior, numit și pericardul fibros, este dens, fibros, dur, neelastic și are rol de protecție mecanică și de fixare a cordului. Pericardul fibros fuzionează inferior cu centrul tendinos al diafragmei și formează așa-numitele *ligamente frenopericardice.* Anterior, pericardul fibros este atașat de suprafața posterioară a sternului prin țesut conjunctiv denumit *ligamente sternopericardice*. Fascia vertebro-pericardiacă (fascia Beraud) se extinde de la C6-C7 și T1 până la pericardul la baza cordului, formând *ligamentul vertebropericardiac.*

Pericardul fibros fuzionează și cu adventicea vaselor mari (vena cava superioară și inferioară, aorta ascendentă, trunchiul pulmonar și cele patru vene pulmonare), unde ele perforează pericardul.

Pericardul seros este o structură asemănătoare cu pleura și peritoneul, și este alcătuit dintr-o foiță sau lamă *parietală* și una *viscerală (epicardică)*. Lama parietală a pericardului seros învelește suprafața internă a pericardului fibros. Această foiță parietală se reflectă în jurul rădăcinilor vaselor mari (ale porțiunilor incipiente și ale celor finale ale circulațiilor sangvine sistemice și pulmonare) și se continuă la baza cordului cu lama viscerală a pericardului seros (epicardul) care, la rândul său, este atașat ferm de miocardul inimii.

Între cele două foițe ale pericardului seros se află cavitatea pericardică, care conține între 10 ml și 20 ml (după alte surse 5-50 ml) de lichid seros. Acest lichid

formează o peliculă subțire pe suprafețele cavității care favorizează alunecarea inimii în pericard în timpul contracțiilor. Astfel, cavitatea pericardică este „sigilată" și oricare colecții patologice de lichide (de exemplu, hemopericard) nu au o cale naturală de evacuare.

Cavitatea pericardică are două adâncituri proeminente*: sinusul transvers* și *sinusul oblic*. Sinusul oblic se află posterior de atriul stâng și este delimitat la dreapta de venele pulmonare drepte și vena cavă inferioară, iar la stânga – de venele pulmonare stângi. Sinusul transvers se află posterior de rădăcina aortei ascendente și a trunchiului pulmonar, separând aceste artere mari de vena cavă superioară, de venele pulmonare și de atrii [3].

În mod normal, neelasticitatea pericardului fibros limitează distensibilitatea inimii în timpul efortului intens. În caz de creștere cronică a inimii în volum din contul dilatării patologice sau a hipertrofiei, în caz de acumulare cronică a sângelui ori a altor lichide în cavitatea pericardică, pericardul fibros este capabil să se întindă semnificativ. În schimb, în caz de o acumulare rapidă de lichid sau de gaz în cavitatea pericardică, pericardul fibros nu poate să se întindă suficient și presiunea crescută în cavitatea pericardică poate împiedica expansiunea cardiacă, reducând umplerea ventriculară, ceea ce duce la scăderea debitului cardiac. Acest fenomen potențial amenințător de viață este denumit *tamponadă cardiacă*.

!	*Rigiditatea pericardului fibros limitează capacitatea de distensie a cavității pericardice în condiții de umplere acută cu lichide sau cu gaz și facilitează dezvoltarea tamponadei cardiace.*

Nervii frenici și vasele pericardiofrenice corespunzătoare sunt situate bilateral în exteriorul pericardului fibros în drum spre diafragmă.

!	*Impulsurile dureroase în cadrul patologiei pericardului sunt transmise prin fibrele somatice aferente ale nervilor frenici și, astfel, pot să se refere la dermatoamele C3, C4 și C5 ale segmentelor spinale (regiunea supraclaviculară și zona laterală a gâtului).*

1.2. Configurația externă a inimii

Cordul are patru fețe, bază și apex. Fețele sunt: anterioară (sternocostală), inferioară (diafragmatică) și două pulmonare (dreaptă și stângă). Fețele anterioară, inferioară și pulmonară stângă participă la formarea apexului rotund.

Fața anterioară a cordului este formată, în cea mai mare parte, de către ventriculul drept și o porțiune minoră a atriului drept, a auriculului (urechiușa) drept, a ventriculului stâng și a auriculului (urechiușa) atriului stâng. Pe fața anterioară a cordului încep două șanțuri – atrioventricular și interventricular anterior prin

care trec artera coronariană dreaptă și artera interventriculară anterioară. Șanțul atrioventricular merge inferior (aproape vertical) și spre dreapta, în timp ce șanțul interventricular anterior este îndreptat inferior și spre stânga, aproape paralel cu marginea stângă a inimii (figura 1.2).

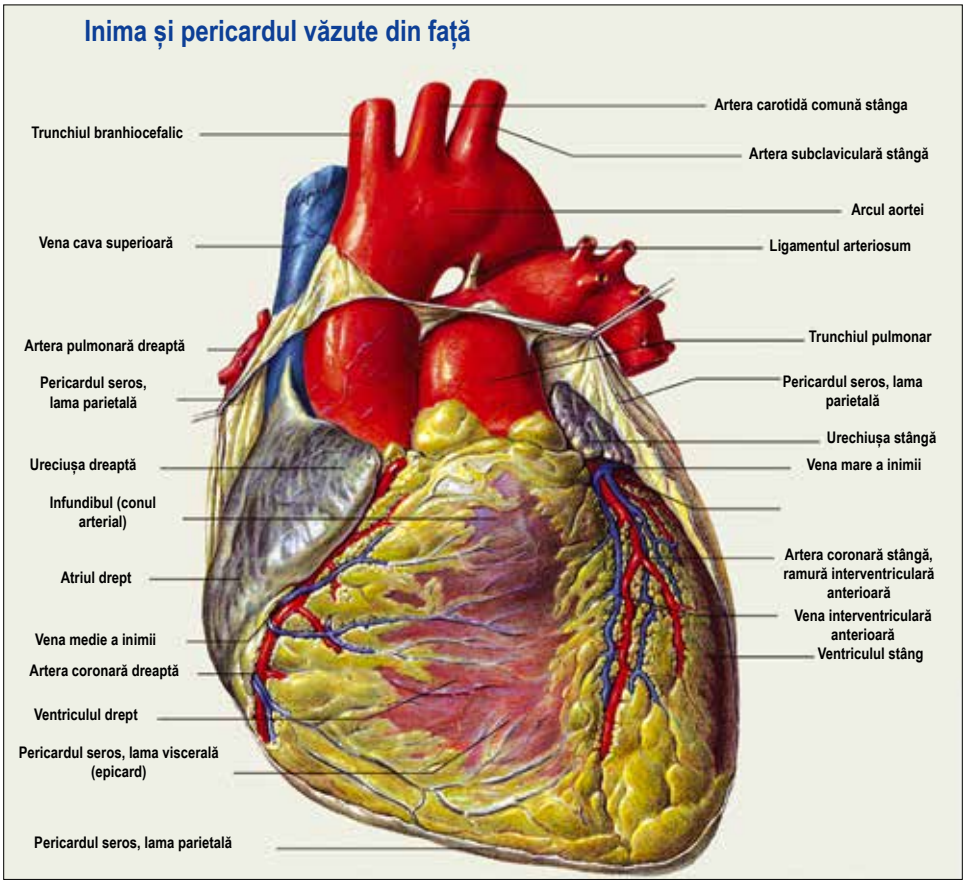


Figura 1.2. Inima și pericardul văzute din față

!	*Fața anterioară a cordului, precum și ventriculul drept, se află imediat posterior (profund) de jumătatea inferioară a sternului și de cartilajele coastelor atașate de porțiunea sa stângă. Astfel, palma, plasată în această regiune în timpul compresiunilor toracice în cadrul resuscitării cardiopulmonare, se află imediat anterior de ventriculul drept.*

Baza cordului este alcătuită din atriul stâng și o porțiune mică a ventriculului stâng, și a atriului drept. Imediat posterior de atriul stâng se află treimea

inferioară a esofagului (sinusul epicardic oblic este în spatele lui). Acest raport cu esofagul, utilizat în ultrasonografia transesofagiană, este esențial în explicația mecanismului de disfagie ce apare pe fundal de compresiune a esofagului de către atriul stâng lărgit în cadrul dilatării patologice.

Fața inferioară a cordului este formată de pereții inferiori ai ventriculelor drept și stâng, cu o contribuție minoră a planșeului atriului drept, prelungirii șanțului atrioventricular anterior și a șanțului interventricular posterior, situat între ventricule și proiectat spre apexul inimii [4].

!	*Fața inferioară a cordului este situată orizontal și se sprijină pe centrul tendinos al diafragmei. Lobul stâng al ficatului este situat imediat inferior de centrul tendinos al diafragmei.*

Fața stângă a inimii este aproape toată alcătuită de peretele ventriculului stâng. Proiecția ventriculului stâng formează impresiunea cardiacă pe fața mediastinală a plămânului stâng. Injecțiile intracardiace se efectuează la nivelul marginii superioare a coastei a V-a, la distanța de 1.5-2 cm lateral de marginea stângă a sternului.

1.3. Configurația radiologică a inimii

Pe o radiografie toracică standard, inima apare ca o siluetă relativ radioopacă, cu patru margini determinate de contactul cordului cu structurile mai radiotransparente (de exemplu, plămânul) (figura 1.3).

Marginea laterală dreaptă a siluetei cardiace este formată de atriul drept și de peretele lateral drept al venei cave superioară ce intră în atriul drept superior. Marginea inferioară este constituită de ventriculul drept (inclusiv ventriculul stâng și marginea lui stângă); marginea stângă este formată de ventriculul stâng (inclusiv auriculul atriului stâng), iar marginea superioară reprezintă linia oblică care

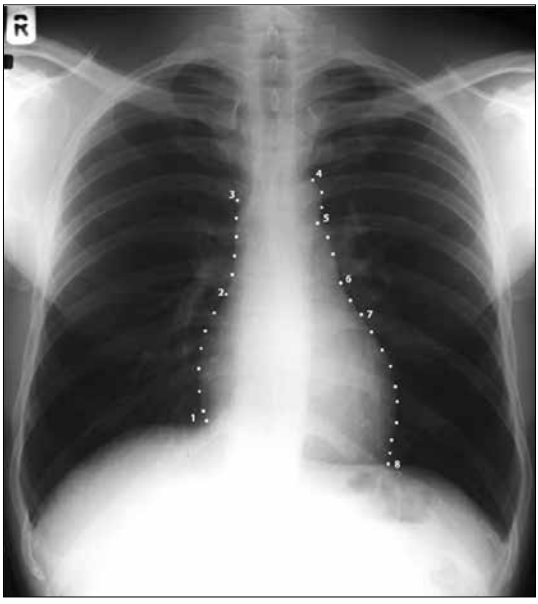


Figura 1.3. Configurația radiologică a inimii

unește limitele superioare ale marginilor dreaptă și stânga ale cordului care trec prin rădăcinile aortei și ale trunchiului pulmonar [1].

1.4. Camerele inimii

Inima este constituită din patru camere care formează două pompe funcționale: dreaptă și stângă. Pompa dreaptă este alcătuită din atriul și din ventriculul drept, care primesc sângele venos din circulația sistemică și îl pompează în plămâni pentru oxigenare. Pompa stângă este compusă din atriul și din ventriculul stâng, care recepționează sângele oxigenat din circulația pulmonară și îl pompează în circulația sistemică.

1.5. Atriile

Funcția de bază a atriilor este de a recepționa sângele care se întoarce la inima. Atriul drept conține și pacemakerul cardiac primar – nodul sinoatrial. Atriile pompează activ sângele pentru umplerea ventriculelor în a doua partea a diastolei ventriculare.

Intern, suprafața atrială este predominant netedă cu excepția unei porțiuni trabeculate în regiunea auriculară, care reprezintă atriul embrionar primitiv. Porțiunile netede sunt încorporate din venele primitive pe măsură ce inima embrionară se mărește.

Atriul drept se află în regiunea extremă dreaptă a inimii și primește sângele venos sistemic din venele cave, precum și sângele venos propriu al inimii prin sinusul coronar și venele tebesiene.

Vena cava superioară (VCS) se deschide în atriul drept în regiunea superioară, în timp ce vena cava inferioară (VCI) se deschide în atriul drept inferior în regiunea planșeului. Nemijlocit în stânga de la deschiderea VCI se află deschiderea sinusului coronar. Orificiul tricuspidian și valva sa atrioventriculară se deschid în stânga deschiderii sinusului coronar și conduc sângele către ventriculul drept.

Suprafața internă a atriului drept este netedă, cu excepția unei părți a peretelui anterior și a auriculului drept care sunt trabeculate din contul mușchilor pectinați. Șanțurile dintre mușchii pectinați contribuie la formarea unui flux sangvin turbulent și/sau a stazei, astfel provocând formarea patologică de trombi în atrii, în particular în caz de dilatare atrială. Porțiunea netedă și trabeculată sunt separate printr-o creastă verticală proeminentă pe porțiunea internă a peretelui anterior, numită *crista terminalis.* Peretele posterior al atriului drept este format de un sept ce separă atriile – septul interatrial, marcat pe partea lui inferioară de o depresiune ovală – *fossa ovalis*.

Crista terminalis este marcată pe suprafața exterioară a atriului printr-un șanț numit *sulcus terminalis*. La stânga de la șanțul respectiv se află auriculul

(urechiușa) atriului drept care se poziționează anterior de sinusul aortic drept și peste partea proximală a arterei coronare drepte.

!	*Nodul sinoatrial este situat în peretele atriului drept la joncțiunea dintre sulcus terminalis și vena cavă superioară, în timp ce nodul atrioventricular se află în septul interatrial, superior deschiderii sinusului coronar.*

Atriul stâng este cea mai posterioară (și mijlocie) dintre camerele inimii. Primește sânge venos oxigenat din circulația pulmonară, precum și o cantitate mică direct din inimă prin venele tebesiene. Venele pulmonare superioare și inferioare din plămânul drept și stâng intră simetric în atriul stâng pe ambele părți.

Suprafața interioară a atriului stâng este predominant netedă, dar cu o mică zonă trabeculată în regiunea auriculului stâng. Inferior și la stânga se află orificiul mitral cu valva mitrală care se deschide în ventriculul stâng.

!	*În poziție anatomică, urechiușele (auriculele) ambelor atrii se proiectează anterior, înfășurându-se în jurul rădăcinilor trunchiului pulmonar și a aortei. Această relație este utilă pentru orientarea anatomică în timpul autopsiei.*

1.6. Ventriculele

Ventriculele au pereții musculari groși, executând primar funcția de pompă. Ele primesc sângele din atrii prin orificiile atrioventriculare și îl pompează în circulația sistemică și pulmonară.

Suprafața internă a pereților ventriculari este formată din trabecule cărnoase (*trabeculae carneae)* proeminente și este netedă doar în tracturile de ejecție. Unele dintre aceste trabecule, numiți mușchi papilari, se proiectează în lumenul ventricular și se atașează prin intermediul coardelor tendinoase (*chordae tendineae)* de marginile libere și suprafețele ventriculare ale cuspelor valvelor atrioventriculare.

!	*Mușchii papilari se contractă în timpul sistolei ventriculare pentru a menține cuspele valvei atrioventriculare strâns închise (prin tragerea de coardele tendinoase) și pentru a preveni prolabarea cuspelor și regurgitarea sângelui în atrii.*

Ventriculul drept se află spre stânga de la atriul drept și este conectat la el prin orificiul tricuspidian. Trei mușchii papilari iau naștere din pereții săi pentru a se atașa de cuspele corespunzătoare ale valvei tricuspide. O singură trabeculă se proiectează din septul interventricular muscular pentru a întâlni mușchiul pa-

pilar anterior. Această trabeculă conține ramura dreaptă a fasciculului His și este denumită *trabeculă septomarginală*. Distal, această trabeculă se desprinde de pe sept și ajunge ca o punte la baza mușchiului papilar anterior, devenind *bandeleta moderatoare*.

Lumenul ventriculului drept se proiectează superior și se îngustează într-un tract de ieșire neted în formă de pâlnie numit *infundibul* care se termină la nivelul cuspelor valvei pulmonare [5].

Ventriculul stâng are pereții de trei ori mai groși decât cei ai ventriculului drept, iar septul interventricular proeminează în ventriculul drept. Această diferență de grosime reflectă presiunile hemodinamice semnificativ mai mari susținute de ventriculul stâng. Acesta este conectat la atriul stâng prin orificiu mitral, înzestrat cu valva mitrală corespunzătoare. Doi mușchii papilari proeminează din pereții săi și se atașează de cuspele corespunzătoare ale valvei mitrale. În realitate, de multe ori, este vorba despre un grup papilar anterolateral și unul posteromedial, conurile musculare fiind mai mult sau mai puțin reunite prin baze și ramificate spre vârf.

Lumenul ventriculului stâng se îngustează superior, formând vestibulul aortic neted, și se termină la nivelul cuspelor valvei aortice [7].

!	*Pe imaginile secțiunii transversale a ventriculelor, lumenul ventriculului stâng apare circular, în timp ce lumenul ventriculului drept are formă de semilună.*

1.7. Aparatul valvular al inimii

Există două valve atrioventriculare (tricuspidă și mitrală) și două valve semilunare arteriale de ejecție (pulmonară și aortică). Trei din patru valve sunt situate anatomic posterior (profund) față de corpul sternului, au o orientare aproape verticală și sunt dispuse în următoarea ordine: valva pulmonară cel mai sus, valva aortică, valva mitrală și valva tricuspidă cel mai inferior. Valva semilunară pulmonară se proiectează posterior de cartilajul coastei a III-a lângă marginea stângă a sternului.

În interiorul inimii și între ventricule și atrii se află un schelet cardiac fibros de care sunt atașate cele patru valve ale inimii. Astfel, scheletul fibros al cordului este constituit din șapte componente: inelele atrioventriculare (mitral și tricuspidian), inelele arteriale pulmonar și aortic, trigoanele fibroase stâng și drept, și septul membranos interventricular. Acest schelet fibros este, de asemenea, important ca izolator electric între ventricule și atrii.

Valvele aortică și cea pulmonară au câte trei cuspe atașate de peretele rădăcinii vasului corespunzător în formă de semilună (din acest motiv se mai numesc

și valve semilunare) și nu sunt conectate la mușchii papilari sau cordajele tendinoase.

Valva tricuspidă are trei cuspe (anterioară, posterioară și septală), în timp ce valva mitrală are două cuspe. Ambele valve atrioventriculare au margini zimțate și, prin intermediul cordajelor tendinoase, se atașează de mușchii papilari corespunzători.

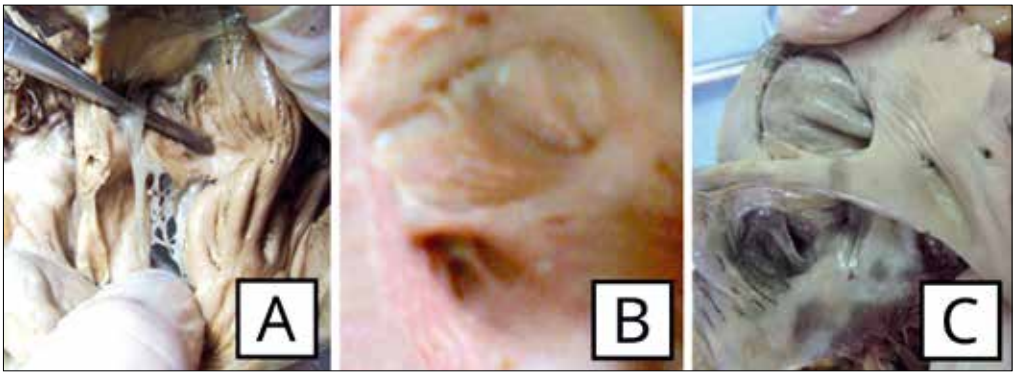


Figura 1.4. A) valva Thebesius în forma de cordaje; B) valva Thebesius largă (imaginile din arhiva personală a prof. T. Hacina, USMF „N. Testemițanu”)

Valvele produc zgomote cardiace atunci când cuspele lor se unesc brusc în momentul închiderii valvulare. Aceste sunete sunt proiectate la distanță de valve, în direcția generală a fluxului sangvin, și sunt cel mai bine auscultate în zone distincte ale peretelui toracic anterior, după cum urmează:

- mitral – de obicei spațiul intercostal V, linia medioclaviculară (apex cardiac)
- tricuspidian – marginea sternală stânga, spațiul intercostal V, la baza apofizei xifoidiene
- aortic – marginea sternală dreaptă, spațiul intercostal II
- pulmonar – marginea sternală stânga, spațiul intercostal II

Merită o atenție deosebită și valva lui Eustache – o valvă semilunară incompletă ce se află anterior orificiului venei cave inferioare. Spre posterior, în cavitatea atriului drept, valvula venei cave inferioare fuzionează uneori cu valva sinusului coronar (valva lui Thebesius), pe de altă parte poate prezenta diferite variații: creasta fibroasă absentă, membrană simplă intactă sau fenestrată, rețea de fire de păianjen, rețea Chiari.

Ambele valve – Eustache și Thebesius – sunt reminiscențe embriologice. Valva lui Eustache poate prezenta unele particularități structurale în funcție de dimensiuni, de formă, de grosime și de textură, precum și de răspândirea ei asupra structurilor adiacente (e.g., septul interatrial). Inserția înaltă a unei valve Eustache gigantice, care imită aspectul ecocardiografic al atriului drept divizat,

este foarte rară. Acest tip de anomalie poate fi confundat cu *cor triatriatum dexter*. Foarte rar, o astfel de configurație a unei valve Eustache mari poate imita o tumoare chistică atrială dreaptă [10].

!	*Metodele avansate de diagnostic și de management cardiac invaziv și intervențional implică canularea ostiumului sinusului coronar. Astfel, sinusul coronar este utilizat în mod obișnuit la pacienții supuși studiilor electrofiziologice, ablațiilor transcateter ale aritmiilor, implantării dispozitivelor de terapie de resincronizare și, mai recent, valvuloplastiei mitrale percutane (MitraClip). Valva Thebesius poate fi un obstacol semnificativ în calea canulării sinusului coronar (figura 1.4) [11].*

1.8. Sistemul excitoconductor al inimii

Sistemul excitoconductor al inimii induce și coordonează contracția camerelor cardiace și este responsabil pentru pomparea ordonată, secvențială și ritmică a sângelui din cele patru camere ale inimii. El este alcătuit dintr-un continuum de miocite cardiace specializate și din fibre conductoare.

Componentele structurale ale sistemului excitoconductor sunt:

- nodul sinoatrial
- nodul atrioventricular
- fasciculul atrioventricular His cu o ramură dreaptă și una stângă
- fibrele subendocardiale Purkinje

În mod normal, nodul sinoatrial (nodulul Keith-Flack) este pacemakerul cardiac dominant. Având frecvența cea mai mare (60-100/min), acesta este responsabil de producerea ritmului sinusal (undele P pe ECG) și contribuie la contracția regulată a miocardului. Funcția nodului sinoatrial este influențată de nervii simpatici și parasimpatici care se termină pe el.

Impulsurile electrice părăsesc nodul sinoatrial și călătoresc prin atriu pentru a ajunge la nodul atrioventricular. Nodul atrioventricular încetinește conducerea acestui impuls (intervalul PR pe ECG). Fasciculul atrioventricular His se începe de la nodul atrioventricular, trece prin scheletul cardiac fibros și intră în septul interventricular muscular, unde se împarte în ramurile dreaptă și stângă. Ambele ramuri continuă cu fibrele Purkinje, care se extind prin endocardul ventriculului drept și stâng, conectându-se la miocitele de lucru. Astfel se realizează depolarizarea biventriculară care electrocardiografic se manifestă prin complexul QRS, în timp ce faza de repolarizare miocardică ulterioară formează complexul ST-T pe ECG.

Funcția nodului sinoatrial, a atriilor și a nodului atrioventricular este influențată de fibrele parasimpatice (vagale) și simpatice care inervează inima. Influen-

țele parasimpatice reduc automatismul nodului sinoatrial, deprimă conducerea și prelungesc perioada refractară în fibrele perinodale și în nodul atrioventricular. În schimb, efectele influenței simpatice sunt opuse celor parasimpatice.

1.9. Inervația extrinsecă a inimii

Inima este inervată de nervi autonomi care nu joacă niciun rol în generarea impulsurilor contractile, ci doar stimulează sau deprimă activitatea inimii și a arterelor coronare. Există două *plexuri nervoase cardiace (superficial și profund)* amplasate la baza cordului și în care ajung fibrele simpatice din ganglionii cervicali și toracici. Plexul nervos superficial este situat în fața arcului aortei, între nervul vag și frenic, iar cel profund este situat spre dreapta de la ligamentul arterior, inferior și medial de la arcul aortei.

Inervația simpatică joacă rolul de accelerator pentru inimă. El reglează funcția cardiacă prin creșterea frecvenței cardiace și a contractilității, precum și a vitezei de conducere a impulsurilor electrice prin nodul atrioventricular, dilatând simultan arterele coronare. Se realizează prin nervi cardiaci cervicali superiori, mijlocii și inferiori, precum și prin trei-patru nervi cardiaci toracici.

Inervația parasimpatică este asigurată prin intermediul ramurilor cardiace cervicale (una-două ramuri) și toracale (trei-patru ramuri) ale celor doi nervi vagi. Ramurile vagale drepte ajung mai ales în plexul cardiac superficial, iar cele din vagul stâng – în plexul cardiac profund. La fel ca nervii simpatici, ei inervează miocardul, nodulii, sistemul de conducere și arterele coronare. Efectul inervației parasimpatice este cardiodeprimant: scăderea activității inimii prin reducerea frecvenței cardiace și a contractilității miocardului, precum și a vitezei de conducere a impulsurilor electrice prin nodul atrioventricular și constricția simultană a arterelor coronare.

!	*Inimile transplantate nu au o conexiune nervoasă cu plexul cardiac și, prin urmare, nu răspund la impulsuri de stimulare sau de deprimare prin sistemul autonom, ci mai degrabă reacționează la hormonii circulanți..*

1.10. Vascularizația inimii

Arterele coronare dreaptă și stângă, precum și ramurile lor, alimentează inima cu sânge arterial și , în mod normal, au traiectul pe suprafața epicardică a miocardului. Este descrisă o anomalie congenitală, așa-numita „punte musculară”, în care un segment al arterei coronare prezintă un traseu intramuscular („punte” de miocard) (figura 1.5).

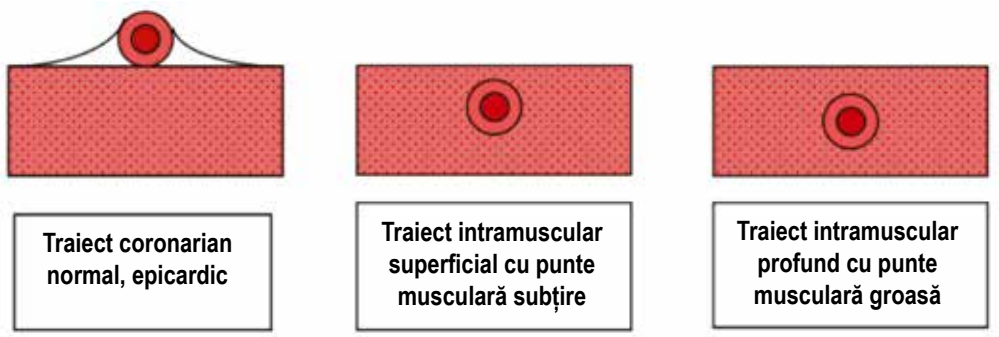

Traiect coronarian normal, epicardic
Traiect intramuscular superficial cu punte musculară subțire
Traiect intramuscular profund cu punte musculară groasă

Figura 1.5. Variațiile anatomice ale punților de miocard

Acest traseu cauzează compresiune sistolică a vasului, ce ar putea duce la unele modificări hemodinamice, care pot fi asociate cu ischemia miocardului, aritmii și moartea subită (îndeosebi la sportivi de performanță) [13].

Arterele coronare sunt ramuri ale aortei ascendente și descind din sinusurile aortice coronariene drept și stâng la începutul aortei ascendente (rădăcina aortică). Datorită acestor localizări ale orificiilor coronariene, ele sunt acoperite de cuspidele valvei aortice în timpul sistolei ventriculare și afluxul sangvin spre inimă are loc în timpul diastolei. În unele cazuri, arterele coronare pornesc mai sus de sinusurile aortice, ceea ce duce la alimentarea sangvină a cordului în timpul sistolei, când arterele coronare sunt îngustate.

Fiecare sinus aortic coronarian este o dilatare naturală a rădăcinii aortei situată deasupra marginii valvei semilunare aortice. Fiecare artera coronară alimentează, în primul rând, atriul și ventriculul aceleiași părți, dar oferă și o anumită alimentare a camerelor părții opuse (figura 1.6).

!	*În 45 % din cazuri, la baza valvei semilunare aortale au fost depistate artere arcuate, care își au originea în ambele artere coronare – dreaptă și stângă. Ramurile lor se ramifică, predominant în porțiunile bazale ale cuspidelor valvei aortei. În partea mijlocie a cuspidei, numărul lor este mai mic, iar în porțiunile libere acestea lipsesc. Ele posedă o particularitate: pornind din lumenul aortei, nu depășesc limitele peretelui acesteia, fiind localizate, adică reprezintă vasa vasorum internae [12].*

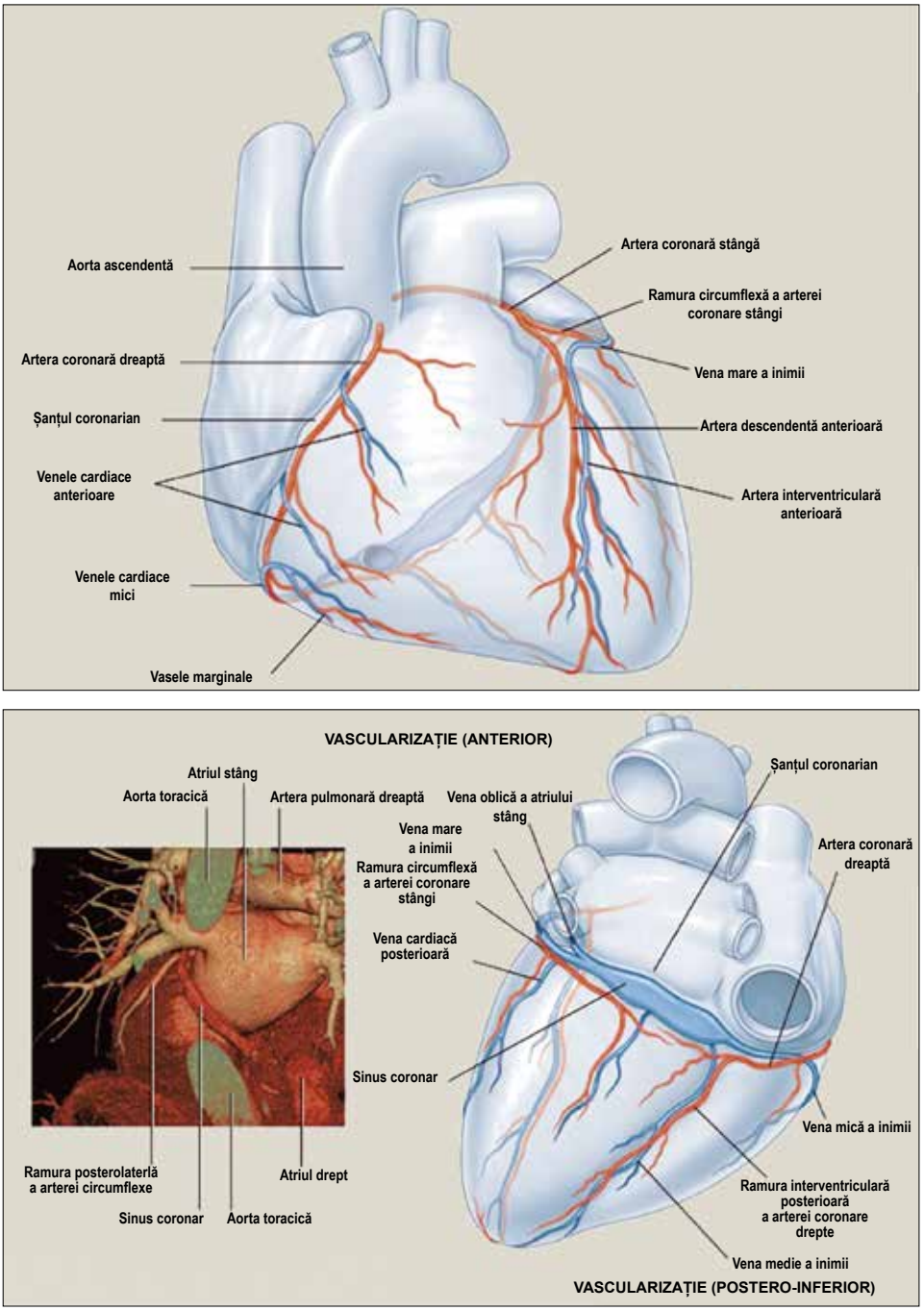


Figura 1.6. Vascularizarea cordului

1.11. Arterele coronare

Artera coronară dreaptă începe în regiunea mijlocie a sinusului coronarian drept printr-un ostium a cărui suprafață este așezată majoritar deasupra marginii valvei semilunare. Înconjurată mai ales la origine, dar și în restul traseului subepicardic de țesut adipos, artera coronară dreaptă se angajează în jumătatea dreaptă a șanțului coronar. Situată inițial între urechiușa dreaptă și trunchiul arterei pulmonare, artera înconjoară marginea dreaptă a inimii și ajunge pe fața diafragmatică [2]. Aceasta se termină prin anastomoză (la nivel de arteriole) cu ramurile terminale ale arterei circumflexe în partea posteroinferioară a șanțului atrioventricular.

Din artera coronară dreaptă se desprind următoarele ramuri importante:

- ramuri multiple mici pentru atriul drept
- artera nodului sinusal (la 55-60 % de indivizi)
- artera conului pulmonar care realizează anastomoze cu artera coronară stânga („inelul lui Vieussens")
- artera marginală dreaptă
- artera nodului atrioventricular (la 90 % de indivizi)

artera interventriculară posterioară (la 90 % de indivizi) care irigă peretele inferior al ventriculului stâng, porțiunea inferioară a septului interventricular, nodul atrioventricular, fasciculul Hiss, ramul drept și porțiunea posterioară a ramului stâng al acestuia și mușchiul papilar posteromedial [2].

!	*Artera coronară de la care ia naștere artera interventriculară posterioară este considerată ca arteră dominantă. Astfel, artera coronară dreaptă este artera coronară dominantă la 90% de indivizi.*

Artera coronară stângă este un vas scurt care se bifurcă la câțiva milimetri de la origine. Ea se întinde între urechiușa atriului stâng și trunchiul arterei pulmonare, pentru a pătrunde în porțiunea posterosuperioară a șanțului atrioventricular. Înainte de a continua în șanțul atrioventricular, de la artera coronară stângă se desprinde artera circumflexă (cu o importanță majoră în vascularizarea cordului care realizează anastomoze (la nivelul arteriolelor) cu ramurile terminale ale arterei coronare drepte în partea posteroinferioară a șanțului atrioventricular.

Din artera coronară stângă se desprind următoarele ramuri importante:

- artera nodului sinoatrial (la 40-45 % de indivizi)
- artera interventriculară anterioară (artera descendentă anterioară)
- artera circumflexă

Artera interventriculară anterioară se consideră cel mai important vas al inimii, irigând cea mai mare parte a miocardului ventriculului stâng (mai este

numită „artera morții"). Ea coboară în șanțul interventricular anterior împreună cu vena mare a inimii, fața de care are un raport variabil, ajunge la incizura vârfului inimii și se poate continua pe fața diafragmatică cu artera recurentă, care urcă 1-2 cm în șanțul interventricular posterior.

Anastomozându-se între ele, arterele coronare formează două cercuri arteriale ale inimii: orizontal și vertical. Primul prezintă anastomoza arterei coronare drepte și arterei circumflexe, al doilea este rezultatul anastomozei arterei interventriculare posterioare (ramura arterei coronare drepte) cu artera interventriculară anterioară (ramura coronarei stângi) [1, 2].

Artera circumflexă dă ramuri marginale și diagonale către ventriculul stâng și multiple ramuri mici către atriul stâng. La 10 % dintre indivizi aceasta irigă și nodul atrioventricular.

1.12. Venele inimii

Sinusul coronar este un sac venos cu lungime de 2-3 cm situat în partea posterioară a șanțului atrioventricular ce se deschide în atriul drept (fig. 6) și formează calea principală de drenaj venos al inimii, majoritatea venelor cardiace drenând în el.

Sinusul coronar primește următoarele vene:

- vena mare a inimii (are același traseu cu artera interventriculară anterioară și artera circumflexa)
- vena medie a inimii (parcurge un traseu comun cu artera interventriculară posterioară)
- vena mică a inimii
- vena posterioară a ventriculului stâng
- vena oblică a atriului stâng.

O cantitate mică de sânge venos se drenează direct în atriul drept prin venele cardiace anterioare și mai puțin prin venele tebesiene, care drenează sângele venos din miocard direct în camera adiacentă a inimii [6].

Bibliografie

1. Peter J Bazira. Clinically applied anatomy of the heart. BASIC SCIENCE. Volume 39, ISSUE 3, p 117-125, March 01, 2021 DOI: https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.01.004
2. Carmen Ginghină. Mic tratat de cardiologie. Ediția a II-a. Editura Academiei Române. București, 2017, 15-37. ISBN 978-973-27-1931-2
3. F.M. Filipoiu, Concepts of Clinical Anatomy of the Heart: Definition, Location and Position *Atlas of Heart Anatomy and Development,* 2014. DOI 10.1007/978-1-4471-5382-5_3
4. Whitaker RH, Anatomy of the heart, Medicine (2018), https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.05.010

5. S. Mori et al. What Is the Real Cardiac Anatomy? Clin. Anat. 32:288–309, 2019. DOI: 10.1002/ca.23340
6. M. Ștefaneț. Anatomia omului. Volumul II. Chișinău. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina 2008, 207-241. ISBN 978-9975-915-72-4
7. Adelina Maria Jianu. ANATOMIA OMULUI Volumul IV: CAVITATEA TORACICĂ. Editura „Victor Babeș" Timișoara 2018SBN vol. IV: 978-606-786-088-7
8. Richard Drake et al. Gray's Anatomy for Students With Student Consult Online Access, 4th edition, 2019. ISBN: 9780323611053
9. Vishy Mahadevan. Anatomy of the heart. Surgery (Oxford). Volume 36, Issue 2, 2018, Pages 43-47, ISSN 0263-9319, https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.11.010.
10. Rusu MC. The valve of the superior vena cava – the supernumerary structure of the precaval segment of the crista terminalis. Folia Morphol (Warsz). 2007, Nov; 66(4):303-6.
11. Sanjib Kumar Ghosh, Shashi Raheja, Anita Tuli. Obstructive Thebesian valve: anatomical study and implications for invasive cardiologic procedures. Anatomical Science International.March 2014, Volume 89, Issue 2, pp 85-94.
12. Tamara Hacina. Morfologia aplicată a aparatului vasculonervos al aortei toracice. Chișinău, 2015. Pontos. Pp. 236.
13. Nicolae Cârstea, Mereuță Adrian. Puntea musculară coronariană. Online https://www.cardioportal.ro/puntea-musculara-coronariana2/ 27 aprilie 2017

Capitolul 2. NOȚIUNI DE FIZIOLOGIE CLINICĂ A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Irina Cabac-Pogorevici, Valeriu Cobeț

Cordul uman pompează sângele prin artere, care se conectează cu arteriolele și cu capilarele mai mici la al căror nivel nutrienții, electroliții, gazele dizolvate și deșeurile sunt transferate din sânge și țesuturile adiacente. Capilarele sunt vase cu pereți subțiri interconectate cu cele mai mici artere și cele mai mici vene.

Zilnic, inima pompează aproximativ 7 000 l de sânge. În mediu, pe durata vieții unei persoane, inima se contractă de circa 2,5 miliarde de ori.

Returul sangvin prin corpul uman începe când capilarele reîntorc fluxul spre venule și apoi spre venele mai mari. Astfel, sistemul cardiovascular este alcătuit dintr-un circuit închis: inima, arterele, arteriolele, capilarele, venulele și venele.

Venulele și venele, ca parte a circuitului pulmonar, transportă sângele deoxigenat către plămâni pentru a primi oxigen și a elimina bioxidul de carbon, arterele și arteriolele asigură transportul sângelui oxigenat și a nutrienților către celulele corpului și înlăturarea deșeurilor. Așadar, circulând prin vasele sangvine, sângele aprovizionează toate țesuturile organismului cu oxigen și cu nutrienți, și le eliberează de bioxid de carbon și de alte deșeuri metabolice, asigurându-le existența [1].

2.1. Inima

Inima umană este un organ muscular, de dimensiunea unui pumn închis, situat în cutia toracică, ușor la stânga față de linia medie, compus din patru compartimente. Cele două compartimente superioare (atriile) sunt separate de un perete numit sept interatrial, iar cele două compartimente inferioare (ventriculele) sunt divizate de o structură similară numită sept interventricular. Între fiecare atriu și ventricul există valve cardiace ce permit fluxul sangvin într-o singură direcție, prevenind fluxul retrograd.

2.2. Proprietățile fiziologice ale inimii

Fiziologia mușchiului cardiac

Proprietățile fiziologice ale mușchiului cardiac (excitabilitatea, conductibilitatea (legea „totul sau nimic”), ritmicitatea, refractaritatea, tonicitatea). Potențialele de acțiune în mușchiul cardiac. Energia chimică necesară contracției cardiace: utilizarea oxigenului de către cord [2].

Proprietățile mușchiului cardiac

Excitabilitatea *(funcția batmotropă)* este capacitatea mușchiului cardiac de a răspunde la o excitație printr-o depolarizare, potențial de acțiune (PA) urmat de o contracție:

a. Potențialul de repaus al fibrei cardiace = -90mV, sarcolema cardiomiocitului este selectiv permeabilă, impermeabilă pentru Na și de 100 ori mai permeabilă pentru K.
b. Potențialul de acțiune al fibrei miocardului ventricular este determinat fie de stimuli intrinseci (de la sistemul excitoconductor (SEC)), fie extrinseci (fizici, chimici, mecanici), astfel încât sarcolema este tranzitată de fluxuri ionice prin canale specializate:

1. Canalele de Na voltaj-dependente rapide sunt închise în condiții de repaus, iar la atingerea pragului de depolarizare (-65mV) se deschid timp de 1ms.
2. Canalele de K voltaj-dependente lente – deschiderea lor este inițiată tot de atingerea valorii critice de prag a potențialului membranar, dar este foarte lentă atingând maximumul la sfârșitul platoului. Există și o populație de canale care asigură afluxul bazic de K, principala determinantă a potențialului de repaus.
3. Canalele de Na-Ca voltaj-dependente lente sunt activate electric la 2 ms după activarea canalelor rapide de Na. Ele permit influxul simultan de Na și de Ca, se inactivează extrem de lent, deși au o capacitate de transport al cationilor mai redusă Influxul de sarcini pozitive, determinat de activitatea lor, prelungește depolarizarea, ceea ce explică apariția platoului caracteristic cardiomiocitului Aceste canale pot fi blocate specific de Mn.
4. Canalele de Cl voltaj-dependente rapide se deschid rapid, pe o durată de 1-2 ms, imediat înaintea inactivării canalelor rapide de Na. La această etapă, Pa=0, iar influxul de Cl determină depolarizarea inițial rapidă a membranei.

Principale tipuri de canale sarcolemale:

Canale de Na. În fibrele rapide (contractile) – canalele de Na rapide voltaj-dependente sunt deschise în faza de depolarizare; în fibrele lente (pacemaker) sunt canale specifice de Na nongated (activate în timpul depolarizării lente diastolice (DLD)).

1. Canale de K: sunt deschise în faza de depolarizare și au rolul de refacere a potențialului de repaus (PR) și controlul nivelului excitabilității celulare. Acetilcolina le menține mult timp închise, inducând starea de hiperpolarizare.
2. Canale de Ca: în fibrele rapide (contractile) de tipul L sau DHP – canale standard de Ca deschise în faza de platou cu rol în procesul „calcium-induced

calcium release'', important în mecanismul de contracție; în fibrele cu răspuns lent – canale de Ca.

Principale tipuri de pompe sarcolemale:

1. Pompa Na/K: transport activ primar, mai ales în faza a patra pentru a restabili echilibrul ionic, pompează $3Na^+$ afară și $2K^+$ în interior pentru o moleculă ATP
2. Antiportul Na/Ca: transport activ secundar cuplat cu pompa Na/K, folosind gradientul de Na creat de aceasta, expulzează $1Ca^{2+}$ în schimb la $3Na^+$.
3. Pompa Ca, pentru a restabili echilibrul ionic: expulzează Ca pentru a restabili echilibrul ionic.

Fazele contracției fibrelor cardiace (*Figura 2.1*):

- ***Faza 0*** – depolarizarea rapidă, prin deschiderea canalelor voltaj-dependente rapide de Na^+ și intrarea cationului de Na^+ în celulă valoarea depolarizării este de aproximativ 120 mV (de la -90mV până la +30 mV). Deschiderea acestor canale începe la o valoare a depolarizării ce atinge nivelul de -60 mV și se închid după câteva zecimi de milisecundă, după care se inactivează la +20 – +30 mV.
- ***Faza 1*** – repolarizarea rapidă, potențialul membranar revine rapid spre valoarea 0. Această repolarizare se datorează influxului rapid al ionilor de Cl^- prin deschiderea canalelor voltaj-dependente respective și efluxul de K^+ prin canalele voltaj dependente.
- ***Faza 2*** – repolarizarea lentă: platoul de Ca^{2+}. Depolarizarea membranei provoacă activarea canalelor lente Na^+ - Ca^{2+}. Pătrunderea Ca^{2+} în celulă duce la apariția platoului, fapt ce mărește durata PA a cardiomiocitului ventricular până la 0,3 sec.
- ***Faza 3*** – repolarizarea moderat rapidă, care urmează platoul, se datorează efluxului rapid al ionilor de K^+ prin canalele voltaj dependente de K+ [3].
- ***Faza 4*** – fibra miocardului își menține valorile potențialului de repaus la care a ajuns în urma repolarizării finale. Are loc transportul activ de Na^+ -K^+ prin Na^+/K^+-ATP-ază, transportul Ca^{2+} prin pompa Mg^{2+} ATP-aza.

Perioadele PA în fibra cardiacă contractilă:

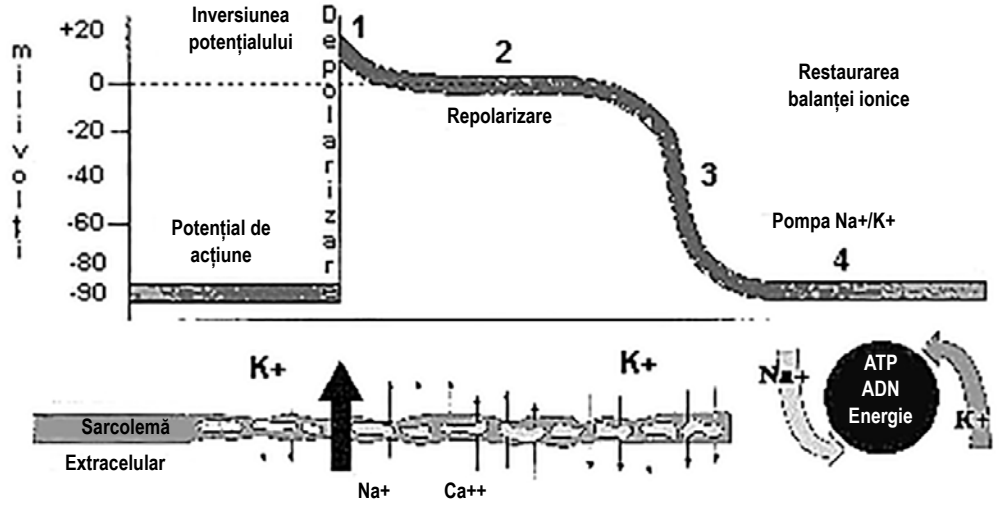


Figura 2.1. Fazele potențialului de acțiune

- PRE – perioada refractată eficientă/absolută:
  - Cuprinde fazele 0,1,2 și jumătatea fazei 3;
  - Celulele sunt inexcitabile, nu răspund nici la stimuli foarte puternici;
  - Deoarece PRE este lungă, celulele cardiace nu dezvoltă tetanie.
- PRR – perioada refractată relativă:
  - Finalul fazei 3;
  - Celulele sunt hipoexcitabile și răspund doar la stimuli suprapragali.
- PNS – perioada supranormală:
  - Caracteristică fibrelor Purkinje la finalul fazei 3;
  - Celulele au vulnerabilitate crescută →răspund la stimuli ↓ printr-un răspuns repetitiv→aritmii severe.
- PNE – perioada normoexcitabilă:
  - Corespunde fazei 4→la stimulare apare răspuns normal.

Potențialul de repaus și de acțiune în fibrele cu răspuns lent (*PACEMAKER*)*:*

Inima deține centri specializați pentru propria inițiere a stimulilor și propagarea lor către fiecare celulă din miocard – sistemul excitoconductor (SEC). Caracterele PA în fibrele cu răspuns lent sunt diferite de cele cu fibre cu răspuns rapid.

Faza 4: depolarizarea lentă diastolică (DLD) determină activitatea de pacemaker (automatism), celulele nu au PR constant și în cursul diastolei celulele

se depolarizează lent și continuu. Când datorită aceste depolarizări diastolice se atinge pragul de excitație, începe deschiderea canalelor ionice voltaj-dependente, se produce PA ce se propagă determinând sistola→potențialul de membrană trece lent din potențialul diastolic maxim (-60mV)→PR(-40mV)→se declanșează depolarizarea [4, 5].

- Faza 4: depolarizare lentă diastolică- bazele ionice ale DLD:
  - Influx lent de Na (prin canale de Na nongated);
  - Influx lent de Ca (canale de Ca-tip T);
  - Închiderea mai rapidă a canalelor de K în faza 3.
- Faza 0: depolarizarea:
  - Mai lentă decât în fibrele cu răspuns rapid;
  - →atingerea Pprag(=-40mV)→↑crește conductanța Ca (canale de Ca de tip-L)→↑influxul de Ca→PM se îndreaptă spre valoarea de echilibru al Ca (=0mV).
- Faza 1-3: repolarizarea:
  - Fazele 1-2 nu sunt semnificative;
- Faza 3 determină creșterea conductanței pentru Ca: eflux de K→ repolarizarea membranei, canalele de K Ach-dependente (stimulare vagală) → eflux de K → hiperpolarizare.

Contractilitatea *(funcția inotropă)* definește capacitatea de a răspunde la stimuli printr-o contracție și este o proprietate a fibrelor miocardice contractile atriale și ventriculare, mecanismul contracției fiind similar cu contracția mușchiului scheletic.

Particularități:

1. Mușchiul cardiac nu formează unități motorii.
2. Necesită Ca++ extracelular pentru contracție.
3. Nu formează tetanos (PRA = durata contracției.
4. Puterea de contracție = conținutul de Ca++ intracelular → fenomenul „în scară" Bowditch: amplitudinea sistolei = frecvenței stimulilor cu intensitate constantă.

Legea „totul sau nimic": miocardul nu răspunde la stimuli subliminali, dar răspunde printr-o contracție maximală la un stimul pragal sau supragal.

Conductibilitatea *(funcția dromotropă)* definește capacitatea de a conduce stimulii generați la nivel cardiac și este o proprietate a tuturor tipurilor de celule cardiace, dar în special a celulelor SEC, datorită prezenței discurilor intercalare are loc transmiterea rapidă a stimulului de la o celulă la altă celulă. Excitația se propagă prin miocardul atrial și ventricular cu o viteză de 0,3-0,5 m/sec (1/250 din viteza în fibrele mielinice și 1/10 față de viteza din mușchii scheletici) [6].

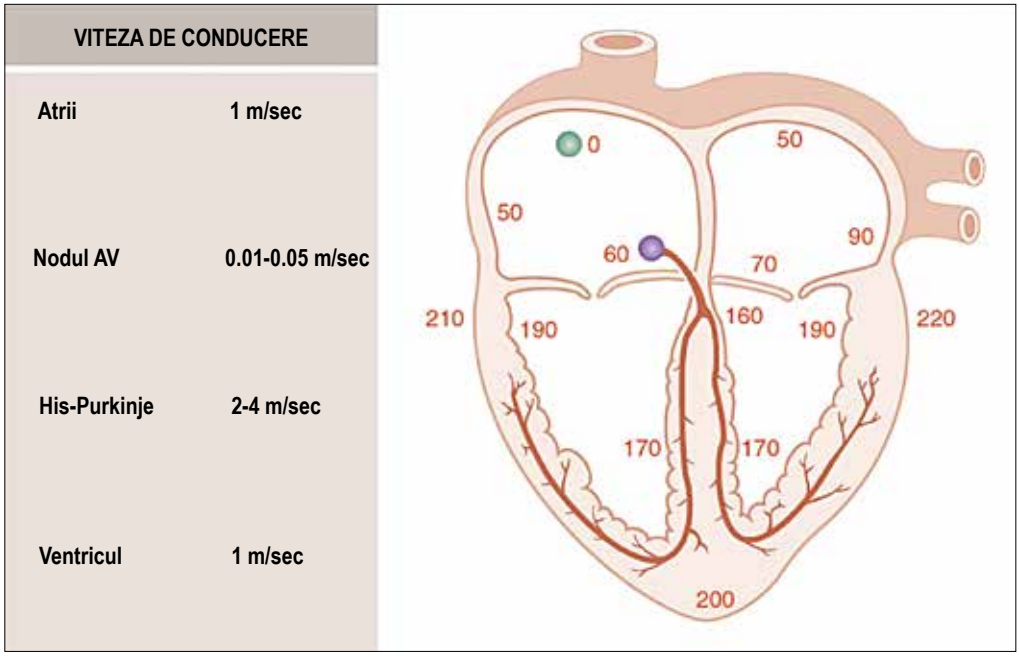


Figura 2.2. Conductibilitatea cordului – funcția dromotropă

Tonicitatea *(funcția tonotropă)* definește capacitatea celulelor cardiace de a menține un tonus contractil bazal; este o proprietate a fibrelor miocardice contractile atriale și ventriculare.

Ritmicitatea *(funcția cronotropă)* – definește frecvența cardiacă și ritmicitatea contracțiilor cardiace. Utilizarea substratului energetic:

- Inima utilizează diverse substraturi în funcție de:
  a. Concentrația lor arterială;
  b. Raportul între diferiți compuși, respectiv prezența sau absența celorlalte substraturi;
  c. Balanța endocrină;
  d. Starea de nutriție.
- Producerea de energie cardiacă are loc în mitocondrii:
  a. Acizii grași (AG), lactatul, piruvatul și corpii cetonici vor fi prelucrați și degradați preferențial;
  b. Metabolizarea glucozei: prin intermediul reacției de fosforilare oxidativă dintr-o moleculă de glucoză se produc 36 molecule de ATP.
- În anaerobioză sau ischemie se produce glicoliza anaerobă:
  a. Se reduce producția de energie în raport cu cantitatea de glucoză oxidată: dintr-o moleculă de glucoză se produc două molecule de ATP;

b. Crește producția de acid lactic în țesutul cardiac, scade pH intracelular cu inhibarea glicolizei, utilizarea AG și a proteosintezei inducând necroza cardiomiocitului;
c. În ischemie, acumularea de acid lactic constituie una din cauzele durerii angioase;
d. În ischemia miocardică prelungită: ATP degradează în ADP, apoi în AMP și în adenozină. Întrucât celula este permeabilă pentru adenozină, aceasta trece circuitul sangvin, fiind responsabilă de vasodilatația coronariană.

2.3. Ciclul cardiac, fazele și durata lor

Ciclul cardiac este succesiunea evenimentelor care se produc de la începutul unei bătăi a inimii până la începutul următoarei bătăi.

Condițiile necesare bunei desfășurări a activității cordului:

- Inițierea și conducerea normală a impulsului prin SEC.
- Mișcarea corectă a aparatului valvular:
  a. În diastolă: valvele atrioventriculare sunt deschise, iar cele semilunare – închise.

I. În sistolă: valvele atrioventriculare sunt închise, iar cele semilunare – deschise *Importanța valvelor cardiace*

Valvele atrioventriculare:

- Valva bicuspidă sau mitrală: împiedică reîntoarcerea sângelui ventricular stâng (regurgitarea) în atriul stâng. Este formată din două membrane.
- Valva tricuspidă: previne reîntoarcerea sângelui ventricular drept (regurgitarea) în atriul drept. Este formată din trei membrane ancorate de pereții ventriculului drept.

Închiderea valvulelor atrioventriculare formează zgomotul cardiac I.

Valvele semilunare sunt situate:

- la baza aortei pulmonare (valva aortică) sau
- la baza arterei pulmonare (valva pulmonară).

Aceste valve dirijează sângele în artere, împiedicând refluxul lui din artere către ventricule. Aceste supape nu au cordaje tendinoase și se aseamănă mai mult cu valvele din vene decât cu cele atrioventriculare.

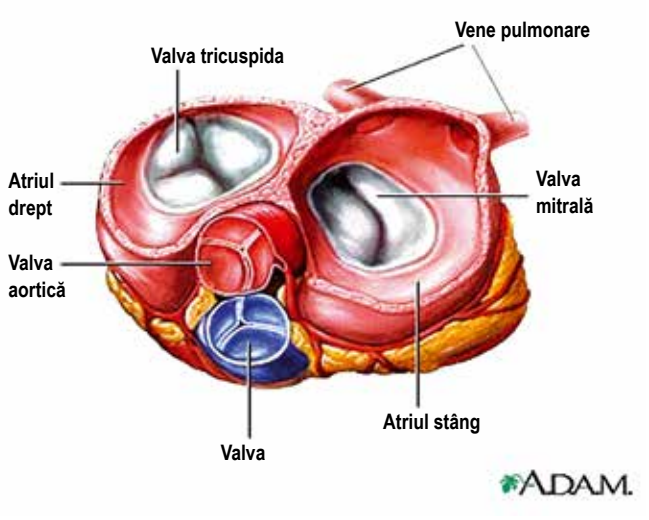


Figura 2.3. Valvele cardiace: valvele atrioventriculare stângi (două foițe) – delimitează valva mitrală (3-4 cm^2); valvele atrio-ventriculare drepte (trei foițe) – delimitează valva tricuspidă

II. Funcția de pompă a ventriculelor

În cursul sistolei ventriculare în atrii, ca urmare a faptului că valvele A-V sunt închise, se acumulează o cantitate însemnată de sânge, în diastolă are loc deschiderea valvelor A-V și se declanșează umplerea rapidă a ventriculelor (prima treime a diastolei); în a doua treime – numai o cantitate mică de sânge, provenit din vene și din atrii, ajunge în ventricule, iar în ultima treime a diastolei atriile se contractă și pompează 20 % din umplerea ventriculelor.

Golirea ventriculelor în cursul sistolei:

• **Perioada contracției izovolumetrice**. Imediat după începerea contracției ventriculare, presiunea crește brusc și determină închiderea valvelor A-V. Urmează o perioadă adițională de 0,02-0.03 sec. pentru a deschide valvele semilunare (deci, o contracție fără golire a ventriculelor) – perioada contracției izovolumetrice (izometrice) crește tensiunea musculară, dar nu variază lungimea fibrei.

• **Perioada de ejecție.** Când presiunea în ventriculul stâng (PVs) depășește 80 mmHg (iar presiunea în ventriculul drept (PVd) depășește > 8 mmHg) se produce deschiderea valvelor semilunare. Sângele este ejectat din ventricule în proporție de 70 % în prima treime a sistolei – ejecția rapidă. În cele două treimi rămase – faza de ejecție lentă –, se pompează celelalte 30 % din volumul sangvin.

• **Perioada de relaxare izovolumetrică**. La sfârșitul sistolei are loc relaxarea ventriculară, care permite scăderea rapidă a presiunilor ventriculare. Presiunea crescută în arterele mari determină închiderea valvelor semilunare, urmează o perioadă (0,03-0,06 s) de relaxare izovolumetrică în care presiunea intraventri-

culară scade rapid la valorile diastolice, apoi se închid valvele atrioventriculare pentru un nou ciclu cardiac [6, 7].

III. Volumul la sfârșitul diastolei și a sistolei, și debitul bătaie

În cursul diastolei, umplerea ventriculară normală crește cu 110-120 ml care constituie volumul telediastolic. Pe măsură ce ventriculele se găsesc în timpul sistolei, volumul total scade cu 70 ml – volumul bătaie/debit (volumul de sânge ejectat în timpul sistolei), cel rămas (120 ml – 70 ml) = 50 ml) poartă numele de volum telesistolic.

IV. Curba presiunii aortice

În sistola ventriculară se deschid valvele aortale, cauză a presiunii crescute (120 mmHg – presiunea sistolică). Sângele ejectat în aortă va exercita aceeași presiune asupra pereților ei și ca urmare se vor închide valvele aortale și succesiv se va produce refluxul sangvin imediat premergător închiderii valvelor aortice – pe grafic se va evidenția o incizură. Apoi presiunea aortică scade lent în cursul diastolei, deoarece sângele arterial curge continuu, iar presiunea este de 80 mmHg.

Debitul bătaie al cordului se definește ca fiind cantitatea de energie transformată în lucru mecanic la fiecare contracție cardiacă.

Debitul cardiac se compune din:

1. Sarcina externă – energia utilizată pentru a propulsa sângele din sistemul venos de presiune joasă în cel arterial.
2. Energia cinetică a fluxului sangvin.

2.4. Sistemul specializat excitoconductor al inimii

Cordul este dotat cu un sistem special pentru generarea impulsurilor electrice, care conduc la contracția ritmică a mușchiului cardiac și la conducerea rapidă a acestora prin cord. Atunci când acest sistem funcționează normal, atriile se contractă cu un avans de 1/6 sfață de ventricule, fapt care permite umplerea ventriculară înainte de a pompa sânge spre plămâni și în circulația periferică. O altă caracteristică importantă a sistemului este că permite contracția simultană a tuturor porțiunilor miocardului ventricular, moment important în asigurarea eficienței cardiace.

Automatismul reprezintă capacitatea celulelor pacemaker de a genera impulsuri. Baza automatismului este depolarizarea lentă diastolică fiziologică în timpul fazei 4 a PA, ca urmare a influxului lent de Na și de Ca. Permite depolarizarea spontană a celulelor pacemaker independent de impulsurile nervoase extrinseci și intrinseci, dar este influențată de factori neuronali [8].

Sistemul specializat excitoconductor al inimii se compune din:

- Nodul sinusal;
- Căile internodale;
- Nodul atrioventricular;
- Fasciculul His;
- Rețeaua Purkinje.

Nodul sinusal este o bandă mică, plată,localizată în peretele posterolateral superior al atriului drept, imediat inferior și ușor lateral de orificiul de vărsare a venei cave superioare, aproape este lipsit de filamente contractile.

Nodul atrioventricular este localizat în partea posterioară a peretelui septal al atriului drept, imediat posterior de valva tricuspidă.

Fasciculul His – ia naștere din nodului AV, traversează scheletul fibros al inimii și are o direcție spre anterior, traversând porțiunea membranoasă a septului interventricular. El are o dublă irigație, provenind din artera nodulului AV și o ramură din artera coronară descendentă anterioară. Ramificarea fasciculului His (distal) dă naștere la un număr mare de fibre, cu traiect pe marginea stângă a septului intraventricular, formând ramura stângă și o ramură mai subțire, cu traiect pe fața dreaptă a septului, numită ramura dreaptă.

Fibrele Purkinje reprezintă arborizația celor două ramuri, constituind rețeaua distală His-Purkinje, care se extinde în cele din urmă la endocardul celor două ventricule.

2.5. Funcția de pacemaker a nodulului sinusal

Potențialul membranar de repaus al celulelor excitoconductoare (nu este stabil) atinge valori de -55 până la -60 mV. Cauza este faptul că în mod normal aceste fibre sunt permeabile pentru Na și Ca, deci se depolarizează lent și continuu. Când PR atinge valoarea prag de -40 mV, se activează canalele de Na și canalele de Na/Ca voltaj-dependente, și se produce un potențial de acțiune. Acesta se va răspândi asupra fibrelor contractile, ceea ce se va solda cu sistola atrială – repolarizarea prin eflux de K. Sub influența vagului se activează și se mențin mai mult deschise canalele de K și în consecință are loc hiperpolarizarea. Fibrele sinusale nu se mențin depolarizate permanent, deoarece canalele de Na/Ca sunt inactivate și cele de K sunt deschise concomitent.

Nodul atrioventricular poate genera 40-45 de impulsuri pe minut, fasciculele His – de 20-25 de impulsuri pe minut și fibrele Purkinje – 10-15 impulsuri pe minut. Cu cât mai mult ne îndepărtăm de la porțiunea nodului sinoatrial spre fibrele Purkinje, capacitatea de automatism scade. Acest fenomen poartă denumirea de gradient descendent al automatismului cardiac.

Experiența lui Stannius. Automatismul cardiac a fost descoperit de Stannius prin aplicarea ligaturilor pe inima de broască. După prima ligatură, aplicată între

vena cavă și atriul drept, inima se oprește, iar peste aproximativ 5-10 min. începe să se contracte. Stannius a tras concluzia că există și alți centri de automatism. La aplicarea celei de-a doua ligaturi, între atrii și ventricule, inima începea din nou să se contracte după 10 min., dar cu o frecvență de 40-45 bătăi/min. A treia ligatură a fost aplicată la apexul cordului. În acest caz inima nu s-a mai contractat, dovadă că apexul cordului nu conține fibre atipice, capabile de automatism [9].

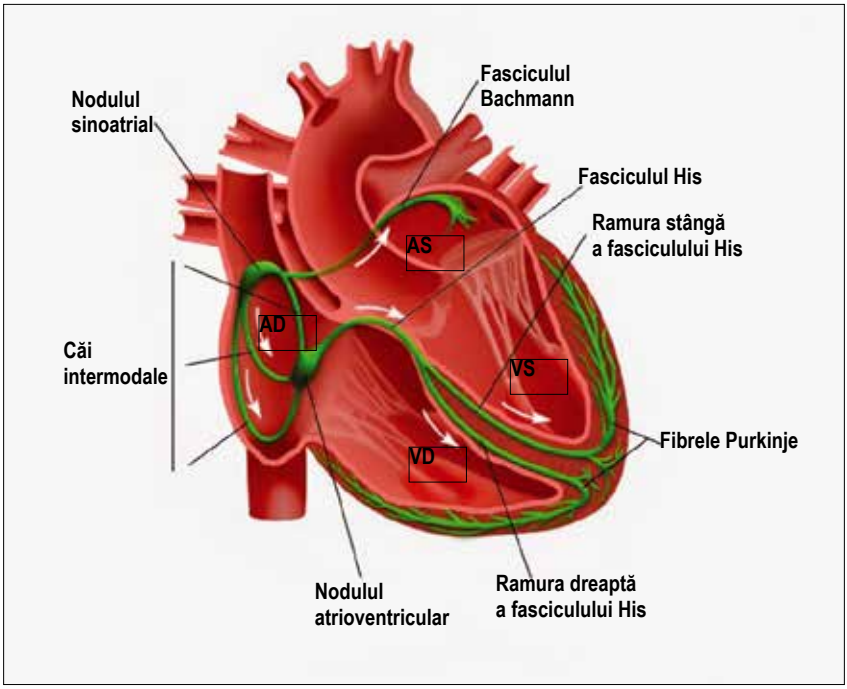


Figura 2.4. Sistemul excitoconductor al inimii

2.6. Circulația sângelui (generalități). Microcirculația și sistemul limfatic

Circulația sângelui poate fi clasificată în circulația mare, sistemică sau de presiune înaltă, și circulația mică, pulmonară sau de presiune joasă [10, 11].

Caracterele morfofuncționale ale vaselor sangvine:

- Arterele au rolul de a transporta sângele la un regim de presiune înaltă. Au peretele vascular puternic, cu unele fibre elastice, care se destind dacă crește fluxul de sânge.
- Arteriolele sunt cele mai mici ramificații ale sistemului arterial cu rol de control al fluxului sangvin. Prezintă un perete muscular bine dezvoltat, care poate determina închiderea completă a arteriolei sau dilatarea ei semnificativă, asigurând reglarea fluxului sangvin local în funcție de necesitățile tisulare.

- Capilarele permit schimbările transcapilare între sânge și lichidul interstițial, asigurând nutriția țesuturilor și îndepărtarea produșilor de catabolism. Pereții capilari sunt foarte subțiri formați dintr-un strat de celule endoteliale, dispuse pe o membrană bazală, și numeroși pori capilari permeabili pentru apă și substanțe cu masă moleculară mică.
- Venulele colectează sângele de la capilare.
- Venele funcționează ca și conducte de transport pentru sânge la un regim de joasă presiune. Peretele venos este subțire, prezintă fibre musculare netede care prin contracție pot controla întoarcerea venoasă, în funcție de necesitățile circulației.

Repartiția volumului de sânge:

- În circulația sistemică se găsesc 84 % din volumul sangvin total:
  - În vene – 64 %
  - În artere – 3 %
  - În arteriole și capilare – 7 %
- În circulația pulmonară și în inimă se găsesc 16 % din volumul total de sânge din organism:
  - Inimă – 7 %
  - Vasele pulmonare – 9 %

Suprafețele de secțiune și vitezele fluxului sangvin

Suprafața totală de secțiune a tuturor vaselor sistemice este:

- Aortă – 2,5 m^2;
- Artere – 20 cm^2;
- Arteriole – 40 cm^2;
- Capilare – 250 cm^2;
- Venule – 250 cm^2;
- Vene mici – 80 cm^2;
- Vene cave – 8 cm^2.

Datorită suprafeței secțiunii venelor de patru ori mai mare, comparativ cu arterele omoloage, venele servesc rezervor. Deoarece fiecare segment al circulației trebuie să fie străbătut de același volum de sânge în fiecare minut, viteza fluxului sangvin este invers proporțională suprafeței transversale.

Presiunea în diferite segmente ale circulației variază, de exemplu în aortă atinge valorile medii de 100 mmHg (120 mmHg – sistolă și 80 mmHg – diastolă), în capilarele sistemice – 35 mmHg – 10 mmHg (viteza – 0,3 m/s și timpul de tranzit 1-3 s – condiții indispensabile schimbului de substanțe), în venulă → vena cavă presiunea este de 0 mmHg. Presiunea în arterele pulmonare – 25 mmHg – 8mmHg, iar în capilarul pulmonar – 7 mmHg.

Există trei principii esențiale care stau la baza tuturor funcțiilor sistemului cardiovascular:

1. Rata fluxului sangvin în fiecare țesut este aproape întotdeauna controlată cu exactitate în funcție de necesarul tisular.
2. Debitul cardiac este controlat în principal de toate fluxurile tisulare locale însumate.

Presiunea arterială este controlată independent de controlul fluxului sangvin local sau de controlul debitului cardiac.

Fluxul sangvin este cantitatea de sânge care trece printr-un anumit punct al sistemului circulator într-o perioadă dată de timp, Măsurarea fluxului se face cu ajutorul fluxmetrelor, care pot fi: electromagnetice (vasul este amplasat între doi magneți, ce creează un câmp magnetic puternic, perpendicular pe liniile câmpului se plasează doi electrozi, la curgerea sângelui între cei doi electrozi va apărea o diferența de potențial proporțională fluxului sângelui din vas); ultrasonic Doppler (un cristal piezoelectric energizat într-un circuit electric va emite unde electromagnetice în domeniul ultrasunetelor. Aceste unde, ciocnindu-se de hematii, se vor reflecta cu o frecvență diferită față de cea cu care au fost emise, diferența fiind procesată și convertită în viteză și debit sangvin).

Presiunea sangvină este forța exercitată de sânge pe unitate de suprafață a peretelui vascular. *Rezistența* reprezintă forța care se opune curgerii sângelui printr-un vas. Rezistența vasculară periferică totală se calculează ca diferența dintre presiunea din aortă și din venele cave. Măsura inversă rezistenței se numește *conductanță*. Variații mici ale diametrului vascular pot produce variații semnificative ale conductanței.

Explicație: în vasele de calibru mic, o cantitate mare de sânge vine în raport cu peretele vascular și, în consistență crește rezistența și scade viteza. Conform legii lui Poiselle: $F = \pi * \text{ɤ}P * r^4/8\eta l$ unde: ɤP – diferența de presiune; r – raza vasului sangvin; η – viscozitatea; l – lungimea.

Raza vasului sangvin este de departe factorul cel mai important în determinarea fluxului sangvin. Arteriolele au un diametru cuprins între 4 și 25 μm, dar datorită elasticității pereților, acesta poate crește de patru ori. Conform „legii puterii a patra", sub influența unor stimuli nervoși fluxul poate crește de până la $(4)^4$'=256 ori, ceea ce determină sporirea substanțială a fluxului sangvin tisular sau, din potrivă, oprirea completă [12].

Arterele → arteriolele → capilarele → venulele → venele sunt legate în serie, rezistența lor totală fiind: R_{tot}= R1+R2+R3+Rn.

Pentru vasele legate în paralel, crește conductanța și se va calcula conform formulei: $1/R_{tot}$ = 1/R1+1/R2+1/R2+1/3-1/Rn.

Conform legii lui Poiselle, fluxul sangvin este influențat invers proporțional de viscozitatea sângelui. Hematocritul crescut determină creșterea viscozității. Creșterea presiunii arteriale determină creșterea fluxului sangvin prin creșterea forței de propulsie a sângelui și distensia vaselor.

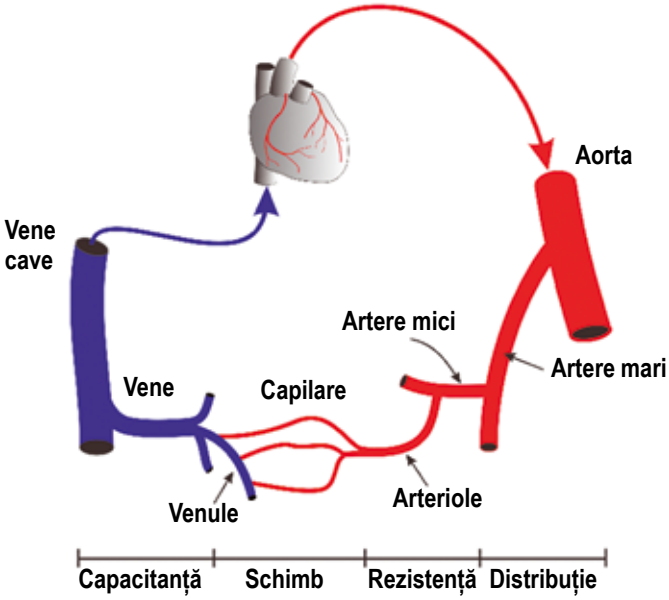


Figura 2.5. Circulația sângelui

2.7. Distensibilitatea vasculară

Toate vasele sangvine sunt distensibile, acest fapt determină scăderea presiunii arteriale, ca urmare a diminuării rezistenței; la fel de importantă este și capacitatea arterelor mari de a prelua debitul pulsatil cardiac și al transforma în curgere continuă. Venele sunt departe cele mai distensibile structuri vasculare, de aceea creșteri ușoare ale presiunii sangvine se soldează cu stocarea în vene a 0,5-1 l de sânge. Din punct de vedere anatomic, peretele arterial este mult mai gros și mai rigid decât cel venos, ca urmare arterele sunt de opt ori mai puțin distensibile decât venele [13].

Distensibilitatea se poate aprecia prin raportul:

Distensibilitate = ϰV(creșterea volumetrică)/ϰP(creșterea presională)×Volum inițial.

Complianța vasculară este cantitatea totală de sânge stocat într-un anumit sector de vase. Complianța unei vene sistemice este de 24 de ori mai mare decât a unei artere omonime, deoarece este de opt mai distensibilă și de trei ori mai mare în volum.

O metodă convenabilă de exprimare a relației dintre presiune și volum la nivelul unui vas, pe oricare sector, sunt curbele volum-presiune. Pe ele este evident faptul că dacă un om adult are în sistemul arterial aproximativ de 700 ml

de sânge, iar presiunea medie este de 100 mmHg, atunci la un volum sangvin arterial de 400 ml presiunea va fi 0, iar la aproximativ 750→140 mmHg.

Volumul întregii circulații sangvine venoase cuprinde 2 000-3 500 ml, pentru a crește presiunea arterială cu 5 mmHg este nevoie de câteva sute de mililitri de sânge. Prin aceasta se explică de ce este posibilă transfuzia unei jumătăți de litru de sânge unei persoane în doar câteva minute.

Efectul simpaticului asupra musculaturii netede a vaselor sangvine se manifestă prin vasoconstricție (arterială și venoasă), ceea ce determină creșterea presiunii în ambele sectoare. Acesta este unul din mecanismele importante prin care:

- Se redistribuie sângele spre alte sectoare;
- Crește contractilitatea cardiacă;
- Se menține presiunea constantă în caz de hipovolemie sau de hemoragie.

Complianța întârziată presupune distensia vasculară sub influența presiunii sangvine crescute sau, dimpotrivă, contracția peretelui vascular, ca și consecință a volumului circulant redus care exercită o presiune redusă.

Pulsațiile presionale arteriale. Datorită distensibilității sistemului arterial, pulsațiile se reduc aproape complet până la pătrunderea în capilare, iar fluxul sangvin tisular se desfășoară continuu. Pulsațiile presionale maximale (120 mmHg) sau înregistrate în sistolă – presiune sistolică. Pulsațiile minimale sunt înregistrate la presiune minimă (80 mmHg), corespunzătoare diastolei – presiune diastolică. Diferența dintre presiunea sistolică și cea diastolică poartă numele de presiune pulsatilă sau amplitudinea pulsului.

Trei factori care acționează asupra pulsului:

- Volumul sistolic cardiac;
- Complianța (distensibilitatea totală);
- Mai puțin important – timpul de ejecție a sângelui în timpul sistolei.

2.8. Presiunile venoase – presiunea atrială dreaptă și presiunile venoase periferice

Sângele din sistemul venos este drenat în atriul drept al inimii și, ca urmare, presiunea atriului drept este presiunea venoasă centrală. Presiunea atrială dreaptă este reglată de capacitatea inimii de a pompa din AD în VD în plămâni și afluxul venos spre cord.

Întoarcerea venoasă este condiționată de:

- Creșterea volemiei;
- Creșterea tonusului vaselor mari soldată cu creșterea presiunii venoase periferice;
- Dilatația arteriolelor care duce la scăderea rezistenței periferice și a fluxului sângelui din artere în vene.

Presiunea atrială dreaptă în condiții normale este egală cu 0 mmHg, iar în condiții patologice (insuficiență cardiacă severă sau transfuzii masive), poate atinge valoarea de 30 mmHg. Când sunt destinse, venele mari au o rezistență aproape egală cu zero. Din cauza traiectului variabil, a compresiunii din partea unor organe adiacente, a colabării din cauze mecanice, venele mari opun o anumită rezistență, din această cauză presiunea în venele mici, în cazul unei persoane aflate în decubit dorsal, este de 6 mmHg [14].

Presiunea venoasă este influențată de:

- Creșterea presiunii atriale drepte (când presiunea în atriul drept (PAD) este egală cu 0 mmHg, sângele se acumulează în venele mari, în consecință PAD este mai mare de 6 mmHg, ca urmare se deschid aceste vase, PAD depășește 6 mmHg doar în stadiile avansate ale insuficienței cardiace.
- Presiunea intraabdominală (Pia). În mod obișnuit, la o persoană în decubit dorsal Pia este de 5-10 mmHg, dar crește la +15+30 mmHg în caz de sarcină, tumori abdominale sau ascită. Pentru ca sângele de la membrul inferior să poată fi drenat trebuie ca presiunea din vene să depășească Pia, ca venele să se deschidă și să permită pasajul spre cord.
- Presiunea gravitațională/hidrostatică este o consecință a greutății sângelui. În ortostatism, la nivelul membrului inferior presiunea în vene este de +90 mmHg, la nivelul membrului superior +6 mmHg, din cauza compresiunii venei subclavie pe coasta 1, la nivelul venelor capului întotdeauna 0 mmHg, iar în sinusurile craniului – negativă (în sinusurile sagitale -10 mmHg)
- Valvele venoase și pompa venoasă. Datorită contracției musculare care, compresând vasele adiacente, determină propulsarea spre cord a sângelui venos (pompă venoasă) și ajutată de valvele venelor, care direcționează torentul sangvin exclusiv spre cord, prevenind refluxul, P în dinamică este de 20 mmHg. În ortostatism absolut, presiunea poate depăși 90 mmHg cu creșterea presiunii în capilare și extravazarea lichidiană, ce determină edemațierea membrului.

În caz de obstrucție a valvelor venelor sau de insuficiență valvulară venoasă, pe traiectul venelor apar dilatări varicoase. În vene se conține 60 % din volumul total de sânge, care poate fi mobilizat în caz de necesitate prin vasoconstricția venoasă. Există și o serie de rezervoare sangvine specifice: splina, ficatul, venele mari, plămânii, inima [15, 16].

2.9. Microcirculația și sistemul limfatic – schimbul lichidian la nivelul capilar, lichidul interstițial și fluxul limfatic

Microcirculația este circulația în vasele mici situate între circulația arterială și venoasă, adaptată pentru schimburi de substanțe și realizată prin intermediul următoarelor vase:

- Arteriole bogate în fibre musculare netede.
- Capilare principale – metaarteriole dotate cu sfinctere precapilare.
- Șunturi – asigură o comunicare directă între arteriole și venule și sunt implicate în termoreglare: la creșterea temperaturii toate sfincterele sunt deschise, la scăderea temperaturii are loc vasoconstricția lor.
- Capilare mici – numeroase, fără fibre musculare netede, formate doar dintr-un rând de endoteliocite situate pe membrana bazală. Se disting trei tipuri de capilare mici:

✓ continue: între endoteliocite există joncțiuni strânse; se întâlnesc în circulația cerebrală
✓ fenestrate: între celule se află pori prin care trec particule mai mari de exemplu capilarele glomerulare.
✓ discontinue: spații mari între celulele endoteliale ce permit un schimb crescut de substanțe de dimensiuni mari cum ar fi proteinele (ex. capilare din splină).

Vasomotricitatea reprezintă constricția intermitentă a metaarteriolelor și a sfincterelor capilare, în funcție de necesitățile tisulare de O_2.

- Parametrii circulației capilare:
- Suprafața în secțiune – 2500 m^2;
- Viteza minimă – 0,3 m/s;
- Timp de pasaj – 0,3-1 sec.;
- Flux sangvin variabil ca urmare a vasomotricității date de: starea de constricție a sfincterelor, diferența de presiune din interior-exterior și factorii neuroumorali [17].

Difuziunea este cel mai important mecanism de schimb pentru gaze, nutrienți și cataboliți, o consecință a agitației termice a moleculelor de apă și de substanțe dizolvate.

Decurge în conformitate cu gradientul electrodinamic, fiind condiționat de:

- Concentrația substanțelor;
- Diametrul moleculelor;
- Permeabilitatea capilară.

Substanțele liposolubile pot difuza direct prin membranele celulare ale endoteliului capilar (O_2, CO_2). Substanțele hidrosolubile și cele insolubile în lipide difuzează doar prin porii intercelulari ai membranei capilare (H_2O, Na, K).

Spațiul dinte celule poartă numele generic de interstițiu, iar lichidul existent în aceste spații – lichid interstițial. Pe lângă lichid, în spațiul interstițial se mai

găsesc fibre de colagen și filamente de proteoglicani. Doar 1 % din lichidul interstițial este liber, dacă acest indice crește se instalează edemul.

Filtrarereabsorbție. Conform ipotezei lui Starling, mișcarea apei este reglată de presiunea eficace de filtrație care este suma algebrică dintre presiunile hidrostatică și oncotică ale plasmei și ale lichidului interstițial. La polul arteriolar al rețelei microcirculatorii are loc filtrarea cu o presiune de 13 mmHg, la polul venos – reabsorbția cu o presiune de – 7 mmHg. 90 % din lichidul filtrat la polul arteriolar este reabsorbit la polul venular, iar 10 % este transportat de vasele limfatice.

Presiunea hidrostatică capilară, principala forță care favorizează filtrarea, are valoarea de 30-40 mmHg (la capătul arterial) și 15 mmHg (la capătul venos), fiind crescută în caz de HTA și de vasoconstricție venulară și venoasă.

Presiunea coloid-osmotică (oncotică) este crescută de proteinele plasmatice care reușesc să tranziteze porii endoteliului, concentrația lor fiind de 3g/dl, ei generând o presiune osmotică egală cu 8 mmHg.

Sistemul limfatic este calea accesorie prin care lichidul extracelular, dar și proteinele, și alte particule pot fi reîntoarse în circuitul sangvin. Toate vasele limfatice din jumătatea inferioară a corpului și partea superioară stângă drenează în ductul toracic care se varsă, la rândul său , în unghiul venos stâng. Limfa din partea superioara dreaptă drenează în canalul limfatic drept. Aproximativ 2-3 l de limfă traversează zilnic vasele limfatice. Sistemul limfatic are rol de a regla concentrația proteinelor în lichidele interstițiale, volumul lichidului interstițial și presiunea lichidului interstițial [18].

2.10. Controlul local și umoral al fluxului sangvin tisular

Fluxul sangvin asigură următoarele necesități tisulare specifice:

- Aportul de oxigen la nivelul tisular;
- Aportul elementelor nutritive – glucoză, aminoacizi, acizi grași;
- Îndepărtarea CO2;
- Îndepărtarea H din țesuturi;
- Menținerea concentrațiilor tisulare adecvate ale altor ioni;
- Transportul hormonilor și altor substanțe spre țesuturi.

În funcție de importanța și solicitarea fiecărui țesut, el este vascularizat în mod corespunzător. De exemplu, fluxul sangvin local pentru 100 g de țesut într-un minut este următorul: tiroidă și suprarenale – câteva sute de mililitri; ficat – 95 ml; rinichi – 90 ml; mușchiul striat în repaus – 4 ml. Dacă fluxul sangvin n-ar fi reglabil, dar ar fi maxim permanent pentru a asigura necesitățile eventuale ale țesutului, atunci funcția de pompă a cordului nu ar fi suficientă.

Mecanisme de control a fluxului sangvin.

Control pe termen *scurt*:

- Se obține prin variații rapide ale gradului de vasodilatație /vasoconstricție al arteriolelor, sfincterelor; se realizează în câteva secunde-minute: modificarea metabolismului și fluxului sangvin.
- Hiperemia activă – constă în vasodilatație cu creșterea fluxului sangvin local în țesuturile active. Mecanism: intensificarea activității tisulare cu creșterea eliberării metaboliților, vasodilatație locală și creșterea fluxului sangvin local.
- Hiperemia reactivă – apare la reluarea fluxului sangvin într-o zonă în care fluxul de sânge a fost oprit pentru secunde, minute:
  - fluxul sangvin crește proporțional cu durata ocluziei și revine lent la valori inițiale. Cauza o constituie acțiunea vasodilatatorie a factorilor metabolici locali;
  - fluxul revine lent deoarece se „plătește" datoria de O_2 din timpul ocluziei.

Factorii cu rol în reglarea metabolică a circulației sangvine:

- *Presiunea oxigenului* (PO_2) – creșterea PO_2 rezultă cu vasoconstricție; scăderea PO_2 se soldează cu vasodilatație, hipoxia acționează indirect și prin metaboliți vasodilatatori.
- *Adenozin – se sintetizează* în celule din AMP în lipsă de O_2 și difuzează spre vase, unde acționează pe receptori specifici purinergici. Revenirea vasului la dimensiunile inițiale se datorează scăderii concentrației adenozinei prin feedback negativ.
- Alți factori metabolici vasodilatatori:
  - Creșterea producției de acid lactic, de H și de CO_2 din țesutul activ induce vasodilatația locală pe termen scurt.
  - Creșterea concentrației de K, de fosfat anorganic, a osmolarității induc vasodilatația locală, pe termen scurt.

Toți acești factori pot doar prin acțiunea lor sinergică să inducă vasodilatația. Nici una din substanțele enumerate nu este prezentă în cantități suficiente să producă de una singură creșterea fluxului sangvin.

Autoreglarea reprezintă capacitatea de a menține fluxul sangvin local constant, dacă necesitățile metabolice sunt constante, chiar dacă tensiunea arterială sistemică se modifică.

„Teoria metabolică" susține că dacă crește aportul de O_2 și de substanțe nutritive, are loc vasoconstricția, iar fluxul se diminuează chiar dacă presiunea este crescută [19].

„Teoria miogenă" stipulează:

- Scăderea presiunii arteriale rezultă în vasodilatație arterială cu flux sangvin constant.
- Creșterea presiunii arteriale se soldează cu vasoconstricție arterială și un flux sangvin constant.

Mecanismul miogen: creșterea presiunii sangvine se soldează cu întinderea membranei fibrelor musculare și cu deschiderea ulterioară a canalelor de Ca și creșterea concentrației intracelulare de Ca și, respectiv, vasoconstricție.

În anumite țesuturi există mecanisme speciale de reglare *pe termen scurt* a fluxului sangvin:

- La nivelul rinichilor, fluxul sangvin este menținut constant, chiar dacă se modifică tensiunea arterială, prin feedback tubuloglomerular, macula densă – chemoreceptor glomerular, va recepționa diluția anumitor substanțe, dând semnale manșonului epitelial de pe arteriola aferentă să diminueze fluxul.
- La nivel cerebral, presiunea rămâne constantă între valori ale tensiunii arteriale în diapazonul 60-180 mmHg, fiind controlată de nivelul de CO_2 și de O_2.

Controlul pe termen lung a fluxului sangvin este mult mai eficient și se realizează prin următoarele mecanisme:

- Pentru țesuturile permanent metabolic active se intensifică procesul de angiogeneză – formarea vaselor. Acest proces este influențat de „factori amiogeni": angiogenina de creștere – derivat din endoteliul vascular, factorul de creștere fibroblastic – polipeptide mici cu acțiune similară ce determină înmugurirea altor vase pe cele deja existente. Hormonii steroidieni au efect opus.
- Vasodilatația este determinată de fluxul sangvin necesar maxim și nu de fluxul sangvin mediu.
- Dezvoltarea circulației colaterale – un fenomen al reglării pe termen lung a fluxului sangvin local.

2.11. Controlul umoral al circulației sangvine

Agenți vasoconstrictori sunt [20]:

- Noradrenalina – acționează pe receptorii β-adrenergici miocardici cu efect cronotrop pozitiv (↑FCC) și efect inotrop pozitiv (↑forța de contracție)
- Receptorii ά-adrenergici vasculari duc la vasoconstricție și creșterea rezistenței vasculare periferice.
- Adrenalina acționează pe receptorii ά și β-adrenergici, efecte similare are noradrenalina, care acționând pe receptorii β2-adrenergici asigură vasodilatație coronariană-cerebrală și musculară-scheletică.

- Ambele catecolamine activează centri cardiovasculari din bulb și din punte, însă au o durată de acțiune scăzută pentru că sunt inactivate de monoaminoxidaze.
- Sistemul renină-angiotensină-aldosteron își declanșează activitatea prin secreția de renină. Efectele sistemice ale reninei:↓TA; ↓Volemie; Stimularea SNVS; Creșterea eliberării de catecolamine; ↓Concentrația Na-urină.
- Vasopresina, sau hormonul antidiuretic, este produsă de hipotalamus și depozitată în hipofiza posterioară. Exercită efecte vasoconstrictoare. Are rol de reglare a eliminării de apă la nivel renal pentru a menține osmolaritatea și volemia.
- Peptidul natriuretic atrial: în fibrele musculare atriale se găsesc granule cu ANP-26aa. ANP se secretă ca urmare a stimulării receptorilor atriali de creștere a volemiei, a Na plasmatic, a angiotensinei II.
- Rolul ionilor în controlul vascular: ↑Ca – vasoconstricție; ↑K – vasodilatație; ↑Mg – vasodilatație (inhibă contracția musculaturii netede vasculare); ↑H – vasodilatație; Anionii – ↑acetatului și citratului vasodilatație.

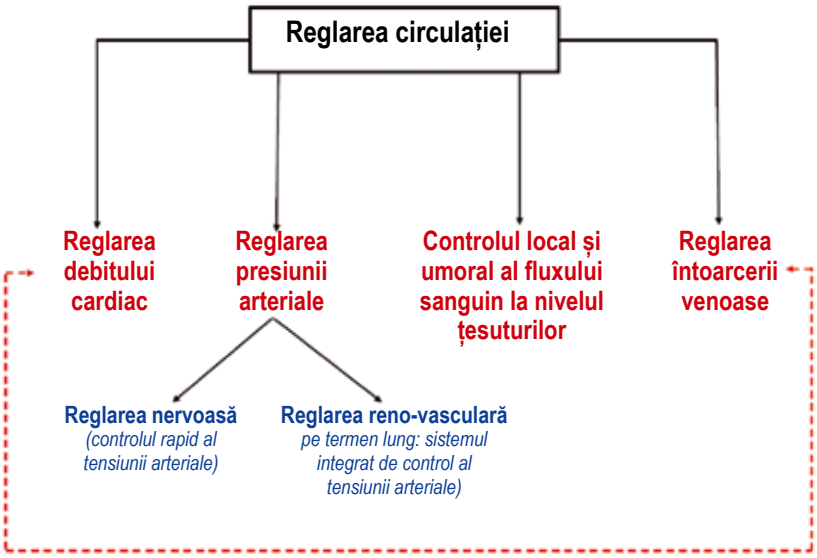

Reglarea circulației
Reglarea debitului cardiac
Reglarea presiunii arteriale
Controlul local și umoral al fluxului sanguin la nivelul țesuturilor
Reglarea întoarcerii venoase
Reglarea nervoasă
(controlul rapid al tensiunii arteriale)
Reglarea reno-vasculară
pe termen lung: sistemul integrat de control al tensiunii arteriale)

Figura 2.6. Reglarea circulației sangvine

2.12. Reglarea circulației sangvine, debitului cardiac și controlul presiunii arteriale

Presiunea sangvină este o mărime fiziologică importantă a sistemului cardiovascular al unui pacient. Succesiunea ritmică a contracției și a relaxării mușchilor inimii dezvoltă o curgere oscilantă a sângelui prin corpul uman. Presiunea sângelui este măsurată atât în momentul contracției inimii (***sistola***), cât și în momentul relaxării (***diastola***). Măsurarea presiunii sângelui este deosebit de importantă pentru monitorizarea pacienților în timpul anesteziei și a terapiei intensive, precum și în cazul disfuncțiilor sistemului cardiovascular.

În general, presiunea sângelui este presiunea exercitată de către sânge asupra pereților vaselor de sânge. Astfel, se pot determina presiunile arterială, venoasă, intrapulmonară, intraoculară etc. Dintre presiunile menționate, cel mai des măsurată este presiunea arterială, respectiv presiunea în arterele mari (artera brahială – la braț). Presiunea sângelui în celelalte vase de sânge este mai mică decât presiunea arterială [21].

Mărimile caracteristice presiunii arteriale:

- **PA sistolică** – valoarea maximă a presiunii în cadrul unui ciclu cardiac ce corespunde sistolei ventriculare și depinde de forța de contracție și de volumul corespunzător bătăii ventriculului stâng. Valoarea normală este în intervalul 100-140 mm Hg.
- **PA diastolică** – valoarea minimă în cadrul unui ciclu cardiac, corespunzând sfârșitului diastolei ventriculare, și care depinde de rezistența periferică opusă de sistemul arterial. Valoarea normală este în intervalul 60-90 mm Hg.
- **PA medie (efectivă)** – înlocuiește valorile instantanee (sistolică și diastolică) cu o valoare unică, la care s-ar realiza același debit circulator în condițiile în care curgerea ar fi continuă și nu pulsatilă.
- **PA diferențială** (presiunea pulsului) – diferența dintre PA sistolică și PA diastolică.
- **Hipertensiunea arterială (HTA)** – creșterea persistentă a valorilor presionale, peste 160 mmHg pentru PA sistolică și 95 mmHg pentru PA diastolică, indiferent de vârstă. Valorile persistente între 140-160 mmHg PA sistolică și 90-95 mm Hg PA diastolică caracterizează „hipertensiunea de graniță".

2.13. Metode de măsurare a presiunii sângelui

Măsurarea presiunii sângelui se poate realiza prin metode ***directe*** sau ***indirecte***.

Metodele directe sunt mai exacte decât cele indirecte, dar invazive, lezând vasele de sânge. Metodele directe presupun introducerea unui cateter în interiorul vasului de sânge și conectarea acestuia cu un traductor electronic de presiune.

Tehnicile directe sunt utilizate de obicei în anestezie sau în terapie intensivă, fiind asociate cu diferite complicații precum tromboză, infecții, sângerări. Metodele indirecte se bazează pe comprimarea din exterior a vaselor de sânge. Deși aceste metode sunt mai puțin exacte, ele predomină în controlul de rutină al presiunii sângelui.

Metodele de măsurare a presiunii sângelui pot fi grupate astfel:

1. Metode directe (invazive) realizate prin introducerea unui cateter în arteră și conectarea lui la un sistem de măsurare și de înregistrare a presiunii.

2. Metode indirecte (neinvazive), bazate pe principiul comprimării unei artere mari cu ajutorul unei manșete pneumatice în care se realizează o presiune măsurabilă. Valorile presiunii intraarteriale se apreciază prin diverse metode, comparativ cu presiunea cunoscută din manșetă.

3. Metoda palpatorie (Riva Rocci) măsoară numai presiunea sistolică, prin perceperea primei pulsații a arterei radiale la decomprimarea progresivă a manșetei aplicate în jurul antebrațului. Apariția primei pulsații este percepută prin palparea arterei în aval de manșetă. Metoda palpatorie folosește un sfigmomanometru.

4. Metoda auscultatorie (Korotkoff) măsoară presiunile prin perceperea cu stetoscopul plasat în plica cotului a zgomotelor care apar la decomprimarea lentă a manșetei, datorită circulației turbulente. Metoda auscultatorie folosește un sfigmomanometru și un stetoscop.

5. Metoda oscilometrică apreciază PA prin înregistrarea vibrațiilor pereților unei artere comprimate de un manșon pneumatic la trecerea sângelui. Se utilizează oscilometrul Pachon, un dispozitiv care permite măsurarea presiunilor sistolică și diastolică fără stetoscop.

2.14. Aparate pentru măsurarea indirectă a presiunii sângelui

Aparatele utilizate pentru măsurarea indirectă a presiunii arteriale sunt cunoscute sub denumirea de sfigmomanometre. Un sfigmomanometru este format dintr-o manșetă de presiune, o pompă de mână din cauciuc, prevăzută cu o supapă de reglare, un manometru mecanic (cu mercur sau aneroid) și conducte flexibile de legătură.

Un astfel de sfigmomanometru, combinat cu un stetoscop, măsoară presiunea arterială prin metoda auscultatorie. Această metodă este simplă și frecvent utilizată în clinici, dar nu este precisă, are o inerție mare, nu indică presiunile sistolică și diastolică în decursul aceluiași ciclu cardiac și nu permite indicarea continuă a presiunii [22].

2.15. Reglarea circulației sangvine pe cale nervoasă

Sistemul nervos controlează circulația sângelui aproape în întregime prin intermediul sistemului nervos autonom.

Sistemul nervos autonom. Cea mai importantă componentă a sistemului nervos autonom cu rol în reglarea circulației este sistemul nervos simpatic. Sistemul nervos parasimpatic contribuie de asemenea la reglarea funcției cardiace.

Sistemul nervos simpatic. Fibre nervoase vasomotorii simpatice părăsesc măduva spinării pe calea nervilor spinali toracici și a primilor doi nervi spinali lombari. Acestea se distribuie către cele două lanțuri simpatice situate de o parte și de alta a coloanei vertebrale. Ulterior, ele ajung la nivelul sistemului circulator pe două căi:

Pe calea nervilor simpatici specifici care inervează în principal vasele viscerelor interne și ale inimii, ajung aproape imediat la ramurile periferice ale nervilor spinali care se distribuie vaselor din regiunile periferice.

Inervația simpatică a vaselor sangvine. Fibrele nervoase simpatice, în majoritatea țesuturilor asigură inervația tuturor vaselor, cu excepția capilarelor, sfincterelor precapilare și metaarteriolelor.

Inervația simpatică a arteriolelor mici și a arteriolelor permite creșterea rezistenței acestora la fluxul sangvin, făcând posibilă reducerea ratei fluxului sangvin la nivelul țesuturilor. Inervația vaselor mari, în particular a venelor, asigură ca simularea simpatică să determine reducerea volumului acestor vase. Acest efect poate propulsa sângele către inimă și astfel joacă un rol major în funcția de pompă a inimii.

Inervația simpatică a inimii. Unele fibre simpatice ajung direct la inimă. Trebuie reamintit că stimularea simpatică determină creșterea marcată a activității cardiace, atât prin amplificarea frecvenței cardiace, cât și a forței de contracție și a volumului de sânge pompat.

Una din cele mai importante funcții ale sistemului nervos în controlul circulației este capacitatea acestuia de a determina creșterea rapidă a presiunii arteriale. În acest scop, toate funcțiile vasoconstrictoare și cardioacceleratoare ale sistemului nervos simpatic sunt stimulate simultan. Concomitent se produce inhibiția reciprocă a impulsurilor inhibitorii vagale parasimpatice transmise către cord.

Drept urmare, se produc simultan trei modificări majore, fiecare contribuind la creșterea presiunii arteriale [23]:

✓***Vasoconstricția majorității arteriolelor din circulația sistemică*** – conduce la creșterea semnificativă a rezistenței periferice totale, crescând PA.

✓***Vasoconstricție intensă predominant la nivelul venelor*** – în urma acestui efect, sângele este deplasat din vasele periferice mari către inimă, crescând astfel volumul sangvin intracardiac. Distensia cardiacă determină creșterea forței

contractile, urmată de creșterea cantității de sânge pompate de inimă. Acest efect duce de asemenea la creșterea PA.

✓***Cordul este stimulat*** direct de sistemul nervos autonom cu amplificarea suplimentară a funcției de pompă.

2.16. Mecanisme reflexe pentru menținerea presiunii arteriale normale

Reflexe de la baroreceptori

Baroreceptorii arteriali se găsesc mai mult în arcul aortei și în bifurcațiile carotidiene. Întrucât sunt sensibili la devierea presiunii asupra peretelui arterial, creată de presiunea sângelui endovascular, creșterea presiunii arteriale provoacă creșterea frecvenței de excitație a baroreceptorilor. Aceste impulsuri aferente sunt transmise spre nucleele dorsale ale nervului vag și ca rezultat frecvența cardiacă scade. La fel are loc micșorarea tonusului centrilor simpatici cardiovasculari motori și presiunea arterială revine la valoarea normală, adică se micșorează (în cazul dat aceste reflexe nu sunt de lungă durată). În hipo- și hipertensiune permanentă receptorii se adaptează la noul nivel de presiune arterială.

• ***Reflexul Danini-Asner***

Acest reflex are început în globii oculari. Presarea lor provoacă micșorarea frecvența contracțiilor cardiace cu 10-20 bătăi/minut.

• ***Reflexul Goltz***

O lovitură puternică în regiunea abdominală provoacă scăderea frecvenței cardiace – poate provoca chiar și stop cardiac. Acest reflex se realizează la stimularea nucleului nervului vag (reflexe cardioinhibitorii).

Centrii de reglare a activității cardiace se află permanent în tonus. Existența acestui tonus poate fi demonstrată prin secționarea nervilor cardiaci sau prin acțiunea substanțelor blocante asupra receptorilor cardiaci simpatici sau parasimpatici. Acțiunea cardiaca simpatică este efectuată prin intermediul receptorilor β1 și poate fi stopată de substanțele β-blocante, ce provoacă micșorarea frecvenței cardiace. Tonusul parasimpatic poate fi micșorat la administrarea blocantului parasimpatic (atropină), care crește frecvența cardiacă. În repaus, predomină tonusul cardiac parasimpatic. La secționarea simultană a nervilor cardiaci simpatici și parasimpatici, crește frecvența contracțiilor cardiace – acest fapt demonstrează că tonusul parasimpatic este mai mare.

Răspunsul SNC la ischemie. Acesta este foarte puternic, dar devine semnificativ doar atunci când presiunea arterială scade mult sub nivelul normal. Rolul principal al acestui răspuns este de a regla tensiunea arterială în situații de urgență, împiedicând scăderea ei până la valori alarmante, aproape de nivelul letal, mecanism numit uneori și ultima linie de apărare pentru controlul tensiunii arteriale.

Reacția Cushing. Reprezintă un tip special de răspuns al SNC la ischemie determinat de creșterea presiunii lichidului cefalorahidian la nivelul cutiei craniene. Atunci când presiunea lichidului cefalorahidian crește până la o valoare egală cu PA, se produce compresiunea substanței cerebrale, precum și a arterelor cerebrale. Astfel, aportul sangvin cerebral este întrerupt, ceea ce inițiază răspunsul SNC la ischemie, care determină creșterea PA.

Caracteristici speciale ale controlului nervos al PA. Deși calea cea mai rapidă de reglare nervoasă a circulației este reprezentată de SNA, există cel puțin două situații în care mușchii scheletici și inervația acestora au de asemenea roluri importante în cadrul răspunsurilor circulatorii.

Reflexul de compresiune abdominală. Atunci când este activat un reflex baroreceptor sau chemoreceptor, impulsurile nervoase sunt transmise simultan către mușchii scheletici ai corpului, în particular către mușchii abdominali. Contractându-se, aceștia compresează rezervele venoase de la nivelul abdomenului, ceea ce ajută la deplasarea sângelui spre cord [24].

2.17. Rolul dominant al rinichilor în reglarea pe termen lung a tensiunii arteriale și în hipertensiune

Sistemul renovascular pentru reglarea presiunii arteriale este simplu: atunci când în organism se acumulează lichid extracelular în exces, volumul sangvin și presiunea arterială cresc. Creșterea presiunii arteriale, la rândul său, are un efect direct asupra rinichilor, care excretă lichidul extracelular în exces și astfel presiunea revine la valoarea normală. Atât timp cât excreția renală hidro-salină și aportul hidrosalin se mențin în normă, PA medie pe termen lung va rămâne întotdeauna exact la valoarea de 100 mmHg.

PA depinde de 2 factori:

1. Gradul de translație a debitului renal pentru apă și sare în funcție de presiune.

2. Nivelul aportului de apă și de sare.

Este imposibil de modificat pe termen lung nivelul PA medii către o nouă valoare, fără a modifica unul sau ambii factori.

Sistemul renină-angiotensină. Pe lângă capacitatea de a regla PA prin intermediul variațiilor volumului lichidului extracelular, rinichii dețin și un alt mecanism puternic pentru controlul presiunii. Este vorba despre sistemul renină-angiotensină.

Renina, o enzimă eliberată de rinichi atunci când PA înregistrează scăderi mari, crește PA prin mai multe modalități și astfel contribuie la corectarea scăderii presionale.

Renina este sintetizată și depozitată sub formă inactivă, numită prorenină, în ***celulele juxtaglomerulare (JG)*** localizate în pereții arteriolelor aferente, proximal de glomeruli. PA↓→prorenină→↑renină. Cea mai mare parte a reninei ajunge în sângele renal, apoi părăsește rinichii, fiind transportată la nivelul întregului corp.

Renina acționează asupra altor substanțe, cum ar fi ***angiotensină I*** care, posedând proprietăți vasoconstrictoare moderate, produce modificări semnificative ale funcției circulatorii. La nivelul plămânilor, angiotensina I se transformă ***în angiotensina II*** – un vasoconstrictor puternic ce afectează funcția circulatorie. Angiotensina II persistă în circulație timp de 1-2 min., fiind rapid inactivată de enzimele plasmatice ***angiotensinaze (angiotensina III)*** [25].

2.18. Debitul cardiac, întoarcerea venoasă și reglarea acestora

Debitul cardiac (DC), un parametru ce reflectă funcția de pompă cardiacă, este egal cu produsul dintre volumul de bătaie și frecvența cardiacă. Valoarea sa în condiții fiziologice este de circa 80 ml × 70 = 5,6 l/min.

Debitul cardiac este determinat de:

1. Frecvența cardiacă – cele două mărimi se află într-o relație de directă proporționalitate: ↑frecvența cardiacă→↑DC, dar eficiența este limitată, iar prețul este dat de creșterea consumului de oxigen al miocardului. Frecvența cardiacă se află sub influența SNV, atât simpatic, cât și parasimpatic.

2. Presarcină – gradul de încărcare ventriculară de la care pornește efortul sistolic. Este dată de presiunea telediastolică, depinde de întoarcerea venoasă și complianța ventriculară. Echilibrul între întoarcerea venoasă și debitul cardiac este realizat prin mecanismul ***Frank-Starling***, care permite creșterea forței de contracție în condițiile unei întoarceri venoase crescânde.

3. Postsarcină – rezistența pe care trebuie să o învingă ventriculul în sistolă. Ea depinde de elasticitatea pereților aortei, de viscozitatea sângelui și de rezistența periferică totală.

4. Contractilitatea miocardului depinde de gradul de alungire al fibrelor miocardice și de tonusul adrenergic [26, 27].

5. Mecanismul heterometric asigură schimbările intensității cardiace în funcție de cantitatea de sânge venită în cord. Puterea de contracție a miocardului este proporțională lungimii de extindere a miocardului în diastolă. Deci, cu cât mai mult a fost extins miocardul la umplerea diastolică, cu atât mai puternic se contractă în sistolă. Acest mecanism se numește *legea inimii* sau *legea Frank-Starling*. Extinderea miocardului în diastolă este cauzată de mărirea afluxului de sânge în inimă, astfel în interiorul fiecărei miofibrile se mărește distanța între fibrele actinice (fibrele actinice sunt extrase mai mult din interspațiile fibre-

lor miozinice) și respectiv crește cantitatea punților actinomiozinice de rezervă (adică acele punți care vor uni fibrele de actină și miozină în timpul contracției). Așadar, cu cât crește extinderea fiecărui cardiomiocit în diastolă, cu atât este mai mare scurtarea lui în sistolă. Mecanismul heterometric este dependent de schimbarea lungimii cardiomiocitelor.

6. Mecanismul homeometric explică modificarea puterii de contracție a miocitului, fără schimbarea lungimii cardiomiocitelor. Dacă o porțiune de miocard cu o lungime constantă este stimulat cu o frecvență din ce în ce mai accelerată, observăm creșterea puterii contracției următoare (grafic, puterea contracției este amplitudinea contracției). Acest fenomen se numește ***fenomenul Bowdici***.

Ca exemplu de test al reglării homeometrice poate servi efectul sau ***proba Anrep*** care constă în creșterea bruscă a rezistenței peretelui vascular la expulzarea sângelui din ventricul în aortă. Acest fenomen duce la creșterea limitată a puterii contracției miocardului.

Proba Anrep constă din două faze:

1. La începutul măririi rezistenței vasculare crește volumul diastolic final și creșterea puterii de contracție a miocardului se realizează heterometric.
2. Volumul diastolic final este stabilizat și creșterea puterii de contracție a miocardului este asigurată de mecanismul homeometric.

7. Hipertrofia cardiacă se referă la mărirea mușchiului inimii ca urmare a acțiunii diferitor factori. Deși este asociată deseori cu hipertensiunea arterială cronică, hipertrofia cardiacă poate fi, de fapt, un răspuns fiziologic normal. În cele mai multe dintre cazuri, extinderea și îngroșarea mușchiului inimii ar putea chiar să declanșeze decesul unei persoane.

Hipertrofia cardiacă este un răspuns al miocardului la diverși stimuli fiziologici, patologici, mecanici și hormonalicare îngreunează activitatea inimii și contribuie la creșterea volumului de muncă al acesteia. Răspunsul hipertrofic poate fi maladaptiv sau compensatoriu, în funcție de căile de semnalizare specifice implicate [28].

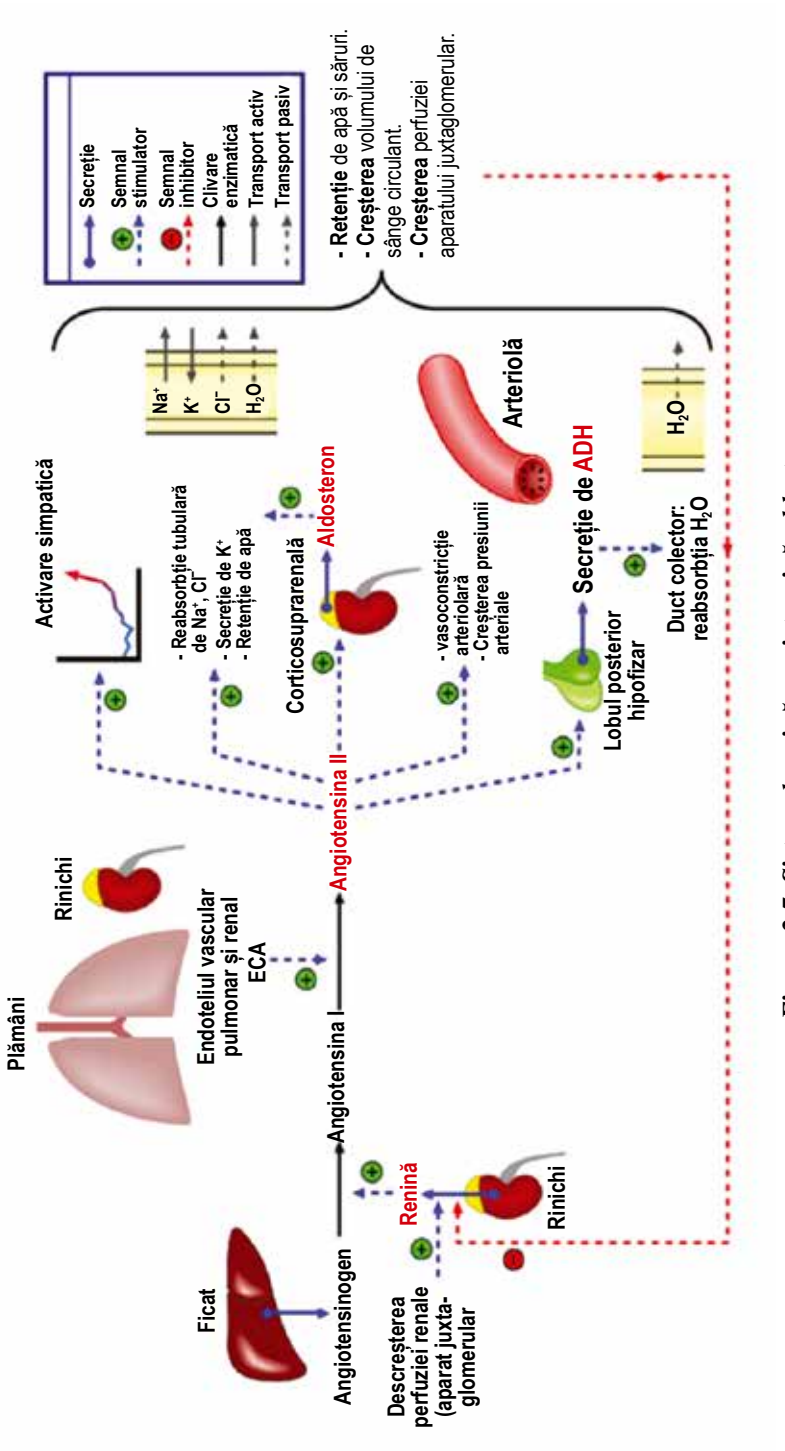


Figura 2.7. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Bibliografie

1. Polak-Iwaniuk A, Harasim-Symbor E, Gołaszewska K, Chabowski A. How Hypertension Affects Heart Metabolism. Front Physiol. 2019;10:435.
2. Huang Y, Hu D, Huang C, Nichols CG. Genetic Discovery of ATP-Sensitive K+ Channels in Cardiovascular Diseases. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019 May;12(5):e007322.
3. Tsibulnikov SY, Maslov LN, Gorbunov AS, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Prokudina ES, Singh N, Downey JM. A Review of Humoral Factors in Remote Preconditioning of the Heart. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019 Sep;24(5):403-421
4. Gruzdeva OV, Borodkina DA, Belik EV, Akbasheva OE, Palicheva EI, Barbarash OL. [Ghrelin Physiology and Pathophysiology: Focus on the Cardiovascular System]. Kardiologiia. 2019 Apr 13;59(3):60-67.
5. Seo DY, Kwak HB, Kim AH, Park SH, Heo JW, Kim HK, Ko JR, Lee SJ, Bang HS, Sim JW, Kim M, Han J. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. Pflugers Arch. 2020 Feb;472(2):155-168.
6. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature. 2002;415:198–205.
7. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamas K, et al. Calcium and excitation-contraction coupling in the heart. Circ Res. 2017;121:181–195.
8. Kistamas K, Veress R, Horvath B, et al. Calcium handling defects and cardiac arrhythmia syndromes. Front Pharmacol. 2020;11:72.
9. Mitsuiye T, Noma A. Inactivation of cardiac Na+ channel simply through open states as revealed by single-channel analysis in guinea pig ventricular myocytes. Jpn J Physiol. 2002;52:457–469.
10. Scanley BE, Hanck DA, Chay T, et al. Kinetic analysis of single sodium channels from canine cardiac Purkinje cells. J Gen Physiol. 1990;95:411–437.
11. Zaza A, Rocchetti M. The late Na+ current–origin and pathophysiological relevance. Cardiovasc Drugs Ther. 2013 ;27(1):61–68.
12. Sipido KR, Maes M, Van de Werf F. Low efficiency of Ca2+ entry through the Na(+)-Ca2+ exchanger as trigger for Ca2+ release from the sarcoplasmic reticulum. A comparison between L-type Ca2+ current and reverse-mode Na(+)-Ca2+ exchange. Circ Res. 1997;81:1034–1044.
13. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol. 1952;117:500–544.
14. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG. International union of pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev. 2005;57:397–409.
15. de Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications. J Med Chem. 2015;58:7093–7118.
16. Gellens ME, George AL Jr., Chen LQ, et al. Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89:554–558.
17. Maier SK, Westenbroek RE, Yamanushi TT, et al. An unexpected requirement for brain-type sodium channels for control of heart rate in the mouse sinoatrial node. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:3507–3512.
18. Maier SK, Westenbroek RE, Schenkman KA, et al. An unexpected role for brain-type sodium channels in coupling of cell surface depolarization to contraction in the heart. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:4073–4078.

19. Yang T, Atack TC, Stroud DM, et al. Blocking Scn10a channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic. Circ Res. 2012;111:322–332.
20. Biet M, Barajas-Martinez H, Ton AT, et al. About half of the late sodium current in cardiac myocytes from dog ventricle is due to non-cardiac-type Na(+) channels. J Mol Cell Cardiol. 2012;53:593–598.
21. Valdivia CR, Chu WW, Pu J, et al. Increased late sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart. J Mol Cell Cardiol. 2005;38:475–483.
22. Haufe V, Cordeiro JM, Zimmer T, et al. Contribution of neuronal sodium channels to the cardiac fast sodium current INa is greater in dog heart Purkinje fibers than in ventricles. Cardiovasc Res. 2005;65:117–127.
23. Maier LS, Sossalla S. The late Na current as a therapeutic target: where are we? J Mol Cell Cardiol. 2013;61:44–50.
24. Cusdin FS, Clare JJ, Jackson AP. Trafficking and cellular distribution of voltage-gated sodium channels. Traffic. 2008;9:17–26.
25. Brackenbury WJ, Isom LL. Na channel beta subunits: overachievers of the ion channel family. Front Pharmacol. 2011;2:53.
26. Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, Ardehali R. Cardiac fibrosis: potential physiologic targets. Transl Res. 2019 Jul;209:121-137.
27. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure physiology. Lancet. 2019 Mar 09;393(10175):1034-1044.
28. Elkin HK, Winter A. Grounding Patients With Hypertension Improves Blood Pressure: A Case History Series Study. Altern Ther Health Med. 2018 Nov;24(6):46-50.

Capitolul 3. EVALUAREA CLINICĂ A BOLNAVULUI CARDIAC

Livi Grib, Romeo Grăjdieru, Virginia Caşcaval, Doina Ranga, Carolina Guzun

Abordarea bolnavului cardiac începe cu istoricul și examenul fizic. O anamneză directă și meticuloasă, precum și un examen fizic atent sunt esențiale pentru diagnostic, abordarea terapeutică și prognostic [3].

3.1. Anamneza

Anamneza presupune o bună capacitate a medicului de a comunica cu pacientul și poate duce la stabilirea unei relații bazate pe încredere și respect, care facilitează actul medical ulterior.

Bolnavul va expune acuzele în funcție de capacitatea sa de a-și analiza simptomele. Medicul îl va consulta și va dirija cu profesionalism interogatoriul astfel încât să poată defini motivele prezentării, istoricul bolii, contextul medical global. Medicul se va informa despre istoricul de familie; istoricul de boli noncardiovasculare; tratamentul sub care se află pacientul; existența factorilor de risc cardiovascular; statusul nutrițional; consumul de alcool, de eventuale substanțe toxice, de droguri; nivelul activității fizice.

3.2. Simptome majore

Simptomele majore asociate cu bolile cardiace sunt:

- durerea toracică
- dispneea
- palpitațiile
- edemele
- tusea
- cianoza
- astenia

3.3. Durerea toracică

Durerea toracică, cel mai frecvent simptom pentru care bolnavul se adresează la medic, poate fi expresia unei suferințe cardiovasculare sau a altor organe și sisteme. În cazul **aparatului** cardiovascular, durerea toracică poate traduce o leziune organică sau funcțională (vegetativă) [1].

Durerea organică de origine cardiacă în suferințele coronariene:

- angina pectorală,
- infarctul miocardic acut, dar și în

- sindroamele secundare cardiopatiilor organice cu debit scăzut (valvulopatii severe, tulburări de ritm) [11].

Ca și pentru alte tipuri de durere, este foarte important să-i apreciem caracteristicile:

1. Localizarea.
2. Iradierea.
3. Caracterul („calitatea").
4. Intensitatea (severitatea, „cantitatea").
5. Comportarea în timp (Când începe? Cât durează? Cât de frecvent apare?).
6. Circumstanțele în care apare: activități personale; reacții emoționale; factori de ambianță etc.
7. Factorii care diminuează sau agravează durerea.
8. Manifestările asociate [1].

Un exemplu de durere precordială de tip organic este durerea în cardiopatia ischemică. Ischemia miocardică produce durerea tipică de angină pectorală (Tabelul 3.1).

Cauza acestei dureri este necorespunderea dintre necesitatea miocardului în oxigen și aportul diminuat al acestuia prin vasele coronariene stenozate (îngustate) prin leziuni aterosclerotice. Metaboliții patologici și acidoza, rezultate din lipsa oxigenului în zona miocardului irigată de artera stenozată, excită terminațiile nervoase și provoacă dureri de un anumit caracter.

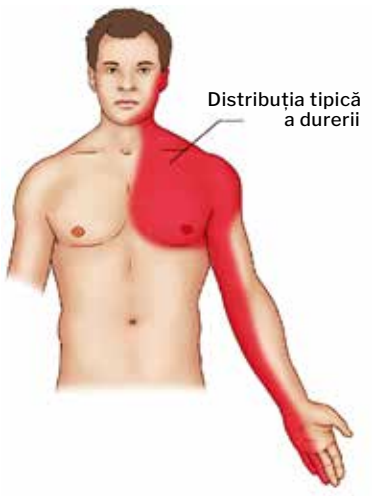


Figura 3.1. Iradierea durerii

Caracteristica durerilor din angina pectorală

• *Localizarea* tipică este retrosternală, sediul precordial se întâlnește mai rar. Durerile sunt difuze, bolnavul arată locul durerii cu toată palma sau cu pumnul, spre deosebire de cardialgii, în care, fiind rugat să arate locul dureros, pacientul aplică de obicei degetul.

• Frecvent, durerea *iradiază* spre gât, mandibulă și spre umeri, brațe (în special pe marginea ulnară a membrului superior stâng).

• Tipic are *caracter* de constrângere, de apăsare („se lasă o greutate mare pe piept"), alteori pacientul nici nu o descrie ca durere (înțelegând prin durere o senzație acută, de împungere, tăiere etc.), ci mai curând ca o „senzație neplăcută" de apăsare sau de strângere retrosternală, de disconfort retrosternal. Alteori pacientul are senzația de „arsură", de „frigere" intensă.

• Aceste dureri sunt periodice, apar și dispar, persistând de regulă 3-5 min., maxim 10 min., și doar în cazuri excepționale – până la 20 min.

• *Factorii declanșatori ai durerii*: efortul fizic, mai frecvent cel izometric (ridicat) decât cel izoton (mers), factorii psihoemoționali, prânzuri bogate (prin redistribuirea fluxului sangvin în teritoriul mezenteric), efortul sexual, tahiaritmiile. Cel mai comun factor declanșator al anginei pectorale stabile rămâne efortul fizic. Durerea anginoasă poate apărea și în repaus, având semnificația unei alterări severe a patului vascular coronarian.

• Durerea dispare peste câteva minute de la încetarea efortului (oprirea din mers) sau la 1-3 min. după administrarea sublingvală a nitroglicerinei. Dacă durerea cedează la un interval de timp mai prelungit (20-30 min.), atunci fie cauza acesteia nu este de origine ischemică, fie este vorba despre un episod sever de ischemie.

Foarte des angina pectorală este însoțită de anxietate, de senzația de moarte iminentă, uneori de dispnee, de amețeli, mai rar de o transpirație ușoară [1].

Tabelul 3.1. Clasificarea severității anginei pectorale conform Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare

Clasa	**Simptomatologia**
Clasa I	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angină Angină doar la efort mare sau rapid, sau prelungit
Clasa II	Limitarea ușoară la activitățile zilnice obișnuite Angină la mers sau urcatul rapid al scărilor, postprandial, la temperaturi scăzute, la stres emoțional sau în primele ore după trezire
Clasa III	Limitare marcată a activităților zilnice obișnuite Angină la urcatul a două etaje
Clasa IV	Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică sau angină de repaus

Un tip particular este durerea din angina Prinzmetal care apare în repaus, de obicei în a doua parte a nopții.

În Sindromul coronarian acut, durerea anginoasă apare în repaus, este intensă și prelungită (peste 20 min.), nu cedează la nitroglicerină sublingual. În plus față de angina pectorală pot apărea: anxietate cu senzație de moarte iminentă, hipotensiune arterială, vărsături, lipotimie, sincopă [1].

În Ghidul American (ACC/AHA) privind sindroamele coronariene acute sunt descrise caracteristicile durerii care nu sunt specifice ischemiei miocardice:

• durerea pleuritică (ca un cuțit, ritmată de mișcări respiratorii și tuse);

• localizarea primară sau unică a durerii/disconfortului în zona abdominală medie sau inferioară;

• durerea descrisă ca interesând o arie foarte mică, indicată cu vârful degetului, de obicei la apexul ventriculului stâng;

- durerea reprodusă la palparea toracelui;
- dureri foarte scurte (secunde);
- durere care iradiază în membrele inferioare.

Tabelul 3.2. Cauzele apariției durerilor retrosternale

Cardiovasculare	Sindrom coronarian acut Angina pectorală stabilă Disecția de aortă Pericardita Tamponada cardiacă Aritmia
Pulmonare	Embolie pulmonară Pneumonie Pneumotorax spontan Tuberculoză Pleurezie
Gastrointestinale	Tulburări ale esofagului (boala de reflux, esofagita, spasm esofagian) Hernia hiatală Acalazia cardiei Dispepsie funcțională
Musculoscheletale	Radiculopatie Costocondrite
Psihologice	Atac de panică Anxietate Depresie clinică Tulburare de somatizare Ipohondrie
Altele	Sindromul de hiperventilație Intoxicare cu monoxid de carbon Sarcoidoză Saturnism Afecțiuni ale glandelor mamare Herpes zoster

Criza de angină pectorală nu exprimă obligatoriu o boală a arterelor coronare; ea poate fi expresia altor suferințe cardiace care pot determina scăderea debitului coronarian prin reducerea fluxului coronarian și creșterea necesarului de oxigen (de ex., stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă) sau poate fi declanșată de boli noncardiace ca tireotoxicoza, anemia.

Durerea toracică din ***disecția de aortă*** are de obicei debut brutal, intensitate foarte mare, localizare care reflectă locul de debut și progresia disecției. Astfel, durerea din disecția de aortă ascendentă se poate manifesta cu dureri la nivelul toracelui anterior, cea din disecția de aortă descendentă – prin dureri la nivelul toracelui posterior. Diferențele de tensiune arterială între membre la un bolnav

cu durere toracică pot fi argumente pentru diagnosticul pozitiv al disecției de aortă.

Durerea din ***pericardita*** acută are caracter pleuritic – în condițiile în care suprafața viscerală și o bună parte din cea parietală a pericardului sunt insensibile la durere. Ea se accentuează în timpul respirației, tusei, schimbării de poziție. Are de regulă localizare toracică anterioară, dar poate iradia spre epigastru, dacă se asociază iritația diafragmei. Prezența unei frecături pericardice, existența în antecedentele recente a unei infecții acute respiratorii pot facilita diagnosticul.

Durerea funcțională vegetativă

Acest tip de durere se întâlnește în nevroza cardiacă și prezintă următoarele caracteristici: durere în punct fix, frecvent submamelonar, arătată cu degetul și care se reproduce la compresiune locală, însoțită frecvent de tahicardie, oftat, stare de agitație psihomotorie, panică, cu durata de secunde sau ore și care este neinfluențată de nitroglicerină (atac de panică, sindromul „cordului de soldat") [1].

3.4. Dispneea

Dispneea este definită drept percepția conștientă, neplăcută, a efortului respirator. Dificultatea respiratorie este un simptom important al bolilor cardiace. Pacienții cu afecțiuni cardiace pot prezenta dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă. Apneea de somn apare în special la cardiacii supraponderali și poate fi un factor declanșator al hipertensiunii pulmonare. Tipic, dispneea cardiacă este o dispnee inspiratorie cu polipnee.

Mecanismul de apariție a dispneei este determinat de staza venocapilară pulmonară care, la rândul său, condiționează apariția edemului interstițial, apoi a edemului alveolar. Astfel apare disfuncția ventilatorie de tip restrictiv [10].

Diagnosticul pozitiv presupune excluderea celor mai frecvente cauze noncardiace de dispnee:

- boli pulmonare ale căilor respiratorii și ale pleurei (pneumonie, pleurezie, astm bronșic, bronhopneumopatie cronică obstructivă, pneumotorax)
- afecțiuni ale cutiei toracice (anomalii scheletice, boli neuromusculare)
- suferințe cu impact general (tireotoxicoza, anemia, acidoza metabolică)
- dispneea psihogenă

Tipuri de dispnee cardiacă

Dispneea de efort are debut insidios și evoluție spre agravare progresivă. Severitatea dispneei se cuantifică conform clasificării *New York Heart Association* (NYHA) în patru clase (tabelul 3.3) [10].

Tabelul 3.3. Cuantificarea New York Heart Association (NYHA) a insuficienței cardiace în funcție de severitatea dispneei și a fatigabilității

Clasa	Condiții în care apare dispneea
I	Fără limitare a activității uzuale. Activitatea fizică obișnuită nu determină oboseală, dispnee sau palpitații.
II	Limitare ușoară a activității fizice uzuale. Fără simptome în repaus, dar la activitatea fizică obișnuită apar oboseală, dispnee, palpitații.
III	Limitare marcată a activității fizice uzuale. Fără simptome în repaus, dar la activitate fizică mai scăzută decât cea obișnuită apar oboseală, dispnee, palpitații.
IV	Simptomele de insuficiență cardiacă sunt prezente în repaus și sunt exacerbate de orice activitate fizică.

- *Dispneea de repaus*

Dispneea de decubit: apare când bolnavul stă culcat și îl obligă să ridice toracele folosind două-trei perne (Figura 3.2 A).

Dispneea paroxistică nocturnă (astmul cardiac): apare ca urmare a edemului pulmonar interstițial (Figura 3.2 B):

- bolnavul este trezit de o senzație de sufocare
- se ridică, stă în șezut, deschide geamul
- prezintă ortopnee cu tahipnee mixtă
- uneori wheezing prin edem al mucoasei bronșice (astm cardiac) – după 15-30 min. se liniștește, se culcă cu trunchiul mai ridicat

Figura 3.2. A – dispneea de decubit; B – ortopnee

- *Edemul pulmonar acut:*
  - dispnee paroxistică severă, apare prin edem pulmonar alveolar (transsudat în alveole)
  - bolnavul are senzație de sufocare: adoptă poziția șezândă la marginea patului
  - prezintă ortopnee cu tahipnee mixtă, cu respirație „gargarisită": se aude de la distanță
  - tegumente palide, transpirate, cianotice

– este anxios, iar anxietatea amplifică dispneea
– în evoluție apare tuse cu expectorație seroasă, aerată, rozată – fără tratament de urgență: evoluția este spre deces [10].

• *Disritmia respiratorie Cheyne-Stokes* (Figura 3.3):
– dispnee permanentă, predominant nocturnă
– respirația este periodică (alternanță de hiperpnee cu apnee);
– bolnavul este trezit din somn într-o perioadă de hiperpnee și se plânge de insomnie.

Cauze:
– insuficiența cardiacă: deprimarea centrilor respiratori prin alungirea timpului de circulație
– ateroscleroza cerebrală
– deprimarea centrilor respiratori după administrare de opiacee [1, 10].

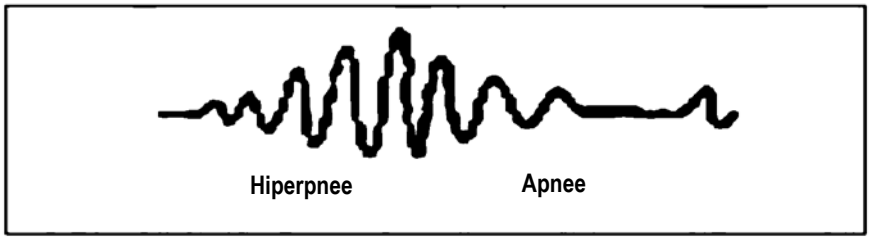


Figura 3.3. Disritmia respiratorie Cheyne-Stokes

3.5. Palpitațiile

Simptome subiective în caz de palpitații constau în senzația de oprire, de poticnire, de fâlfâire, de scăpare (rateuri) [11]. Pacienții le redau în cuvinte diferite: inima se oprește, se răstoarnă, sare din piept, bate cu putere diferită, se ridică un nod în gât etc. [1].

Este necesară identificarea următoarelor:

• Natura palpitațiilor: rapide sau lente, senzație de „bătaie scăpată", asociere cu durere toracică/constricție, dispnee sau amețeli.

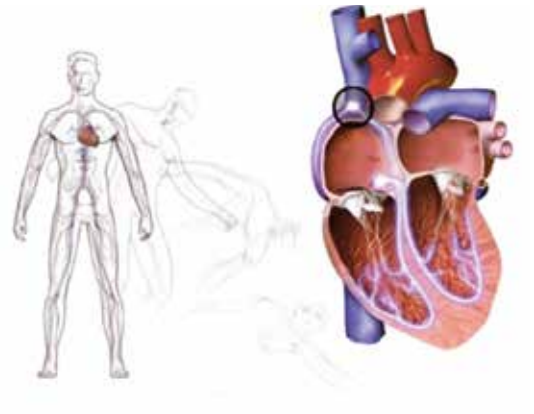
• Tiparul palpitațiilor: durata, frecvența atacurilor, asocierea cu exercițiul fizic/consumul de cafeină sau de alcool.

• Severitatea simptomelor: indicată de amețeală, de presincopă sau de pierdere a stării de conștiență [10].

Palpitațiile sunt caracteristice pentru diferite tulburări de ritm și de conducere (tahiaritmii, extrasistole, blocuri), deși o parte din bolnavii cu aceleași aritmii nu semnalează nici un fel de senzații neplăcute. Palpitațiile generate de tahicardia sinusală se pot întâlni în stările febrile, în hipertiroidie, în anemie, dar și la bolnavii cu leziuni cardiace serioase cu decompensare (valvulopatii, miocardite, cardiomiopatii, infarct miocardic etc.) [1].

3.6. Sincopa

Sincopa este definită ca pierderea conștienței secundară perfuziei inadecvate a creierului. Anamneza și examenul clinic pot diferenția sincopa de stări similare nonsincopale. Condițiile, care se însoțesc de pierderi de conștiență și mimează sincopa, sunt epilepsia, unele intoxicații, hipoglicemia; există și situații fără o reală pierderea a conștienței, care mimează sincopa (leșinul, atacul ischemie tranzitor, sincopa psihogenă).



În funcție de etiologia lor, sincopele pot fi clasificate ca fiind cardiogene, neurogene sau „neurocardiogene". Frecvent, etiologia lor este multifactorială. Patologiei cardiace i se atribuie 15 % din totalul episoadelor sincopale.

Sincopele pot însoți unele tulburări de ritm (*sincopa aritmică*):

- tahiaritmii paroxistice
- disfuncție de nod sinusal
- bloc atrioventricular
- sindromul Brugada
- sindromul WPW
- sindromul de QT lung

Sincopele pot fi cauzate de unele afecțiuni cardiovasculare organice (*sincopa obstructivă*) precum:

- stenoza aortică
- cardiomiopatia hipertrofică
- disecția de aortă
- tamponada pericardică
- hipertensiunea pulmonară
- embolia pulmonară
- mixomul atrial

Sincopa vasculară:

- Vasovagală (neurocardiogenică)
- Hipotensiune ortostatică
- Hipotensiune postprandială
- Sincopa cu micțiune
- Sincopa carotidiană

În evaluarea sincopei, cardiologul trebuie să analizeze cele trei faze ale acesteia:

- etapa prodromală (simptomele de avertizare)
- faza de „pierdere", de „cădere"
- etapa de recuperare

Caracteristicile sincopei cardiace sunt:

- pierderea brutală a conștienței, fără alură, fără simptome de avertizare; prezența cefaleei, a confuziei, a hiperexcitabilității, a halucinațiilor olfactive sugerează etiologia neurogenă;
- epizodul sincopal durează puțin; sincopa aritmică este foarte scurtă, cea vasovagală tinde să fie ceva mai lungă. Existența unei pierderi de conștiență prelungită, cu mișcări anarhice ale corpului, mușcarea limbii, incontinență urinară pledează pentru epilepsie;
- recuperarea după sincopa cardiacă este, de regulă, rapidă.

Manifestări clinice

Sincopa vasovagală tipică este cea mai frecventă, apare ca urmare a bradicardiei și a vasodilatației.

Cauze: emoții cu reacție vagală (de ex., la recoltare de sânge venos).

Simptome premonitorii presincopale: amețeală, transpirații, tinitus, căscat și senzație de cădere. Recuperarea este rapidă, în câteva secunde, în clinostatism.

Sincopa prin hipotensiune ortostatică: apare la schimbarea de poziție prin ridicare din poziție șezând în ortostatism ca urmare a scăderii TA sistolice cu ≥ 20 mmHg.

Reflexul compensator de vasoconstricție este absent sau ineficient în caz de:

- Pooling venos (varice hidrostatice)
- Medicație antihipertensivă vasodilatatoare
- Boală intercurentă cu hipovolemie
- După sângerări, diaree, diuretice, transpirații masive

Sincopa prin hipotensiune postprandială: apare în primele două ore după masă, prin ↓TAS cu ≥ 20 mmHg sau prin ↓TAS< 90 mmHg.

Mecanism probabil: stagnarea sângelui în sistemul venos visceral și lipsa răspunsului homeostatic normal prin vasoconstricție periferică și creșterea debitului cardiac.

Sincopa cu micțiune asociată: survine în timpul micțiunii, de obicei la bărbați cu adenom de prostată.

Sincopa carotidiană: apare prin răspuns vagal exagerat la stimulare carotidiană prin compresiune asupra sinusului carotidian (guler strâmt, cravată strânsă, privitul în sus, întoarcerea capului).

Sincopa obstructivă: intervine prin reducerea fluxului de sânge de la inimă spre arborele circulator sau în interiorul cavităților cardiace.

Sincopa aritmică:
- Precedată de palpitații (rapide sau lente)
- Pierderea de conștiență este bruscă (fără semne de avertizare) și nelegată de postură
- Nu există o explicație alternativă pentru episod
- Există istoric familial de colaps sau de moarte subită

Sincopa Adams-Stokes:
- Este cauzată de un bloc atrioventricular intermitent de grad înalt, de o bradicardie extremă sau de lipsa contracției ventriculare
- Pacientul cade fără semne de avertizare, este palid și cu stare de conștiență profund alterată
- Poate prezenta convulsii generalizate prin hipoxie cerebrală mai prelungită (poate fi confundată cu epilepsia)
- Pulsul este foarte lent sau absent
- Pe măsură ce crește frecvența pulsului, culoarea tegumentară și starea de conștiență revin (în câteva secunde) [10].

3.7. Edemele

Existența edemelor la membrele inferioare poate sugera insuficiența cardiacă dreaptă sau globală [1]. Edemele cardiace sunt hidrostatice (declive): încep caracteristic în regiunile declive retromaleolare și gambiene; la clinostatism prelungit se manifestă în regiunea sacrală; apar spre seară; dispar spre dimineață (după repausul nocturn); sunt simetrice, nedureroase, cianotice, reci) [1].

Figura 3.4. Edeme gambiene (pastozitatea gambelor)

Pentru bolnavii cu bypass aortocoronarian, la care s-a utilizat o venă safenă, edemele pot fi asimetrice în condiții de insuficiență cardiacă. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu evoluție îndelungată se asociază fenomene de insuficiență venoasă cronică și tulburări trofice.

Edemele presacrate sunt frecvente la bolnavii cu insuficiență cardiacă severă care stau mult la pat.

Edemele generalizate (anasarca) apar în decompensările globale și obligă la diagnostic diferențial cu sindromul nefrotic, ciroza hepatică. Dacă edemele de origine cardiacă nu se însoțesc de dispnee, ortopnee și sugerează o afectare

predominantă de cord drept, vor intra în discuție ca posibilități de diagnostic: pericardita constrictivă, cardiomiopatia restrictivă, afectarea organică a valvei tricuspide, în special stenoza tricuspidiană.

3.8. Tusea

Tusea este un simptom frecvent, cu specificitate mică. În condițiile de stază pulmonară marcată, în bronhii apare un secret seromucoid ce excită receptorii tusigeni și atunci bolnavul poate acuza tuse seacă sau cu eliminări de spută seromucoidă. De obicei, tusea cardiogenă traduce o insuficiență ventriculară stângă avansată și se observă mai des la persoanele în vârstă noaptea sau după un efort fizic [1].

Tusea poate fi cauzată de boala de bază (stenoza mitrală, hipertensiunea pulmonară, anevrism de aortă cu compresiune traheală), de stadiul funcțional al afecțiunii (insuficiența ventriculară stângă), de medicație (de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei – cel mai frecvent), de boli supraadăugate (infecții pulmonare). Tusea asociată cu răgușeală (sindromul Ortner) se constată în stenozele mitrale cu atriu stâng mare și cu arteră pulmonară dilatată cu compresiunea nervului recurent laringian. Disfagia și durerea toracică posterioară apar în condiții de atriu stâng foarte mare, de obicei secundar unei regurgitări mitrale cronice severe.

3.9. Cianoza

Tegumentele și mucoasele devin cianotice, căpătând o colorație albăstruie-închisă, atunci când hemoglobina redusă depășește 4 g/dl și saturația oxigenului în sângele arterial este sub 85 %. Este un simptom și un semn totodată. Se descrie o cianoză „centrală", în bolile cardiace cu șunt dreapta-stânga, în afectări severe ale funcției pulmonare, și o cianoză „periferică" în insuficiența cardiacă (prin mecanism complex: debit cardiac scăzut, vasoconstricție periferică, desaturare crescută a hemoglobinei oxigenate).

Figura 3.5. Cianoză

Modul de instalare și localizarea cianozei pot sugera posibilul diagnostic. O cianoză instalată din copilărie sugerează o boală cardiacă congenitală. Cianoza instalată brusc la un bolnav cu tromboflebită periferică sau în insuficiență cardiacă congestivă poate sugera o embolie pulmonară. În ocluziile arteriale, cianoza apare doar la o extremitate și în persistența de canal arterial cu șunt dreapta-stânga poate fi localizată doar la membrele inferioare.

3.10. Astenia

Se observă frecvent, adesea fiind subapreciată. Este cauzată de un debit cardiac scăzut cu subperfuzia tuturor organelor, inclusiv a mușchilor, și se întâlnește în insuficiența cardiacă, în tulburările de ritm și în cardiopatiile cianogene. În lipsa unor leziuni cardiace severe, astenia poate fi cauzată de endocardita infecțioasă. Pot produce astenie și unele din medicamentele folosite pentru tratamentul HTA și al cardiopatiei ischemice (în special, beta-blocantele) [1].

3.11. Examenul obiectiv

Efectuarea unei examinări fizice precise și detaliate este o metodă ieftină de evaluare a sistemului cardiovascular, adeseori insuficient folosită. Aceasta oferă informații importante pentru alegerea investigațiilor suplimentare neinvazive și invazive. Inițial trebuie evaluat aspectul fizic general.

3.12. Tipul constituțional:

1. Longilin, hipostenic: în sindromul Marfan (se asociază cu insuficiență aortică prin dilatarea aortei ascendente)

- talie înaltă
- membre subțiri și lungi, cu arahnodactilie
- torace îngust, cu stern înfundat (*pectus excavatum*) sau proeminent (*pectus carinatum*).

2. Hiperstenic: obezitatea se asociază frecvent cu alți factori de risc ai cardiopatiei ischemice:

- HTA, diabet zaharat, hipercolesterolemie.
- Sindromul Pickwick: se caracterizează prin obezitate asociată cu insuficientă respiratorie și hipersomnolență.
- Sindromul de apnee în somn: se caracterizează prin obezitate, sforăit, HTA. Există risc de deces în somn prin apnee.

3. Nanism mitral: se constată la bolnavii cu stenoză mitrală instalată în copilărie.

4. Dezvoltarea predominant a jumătății superioare a corpului, care este mai bine irigată, la pacienții cu coarctația de aortă.

- Atitudinea
- Forțată antidispneică

Figura 3.6. Sindromul Pickwick

Figura 3.7. Poziția „ghemuit”

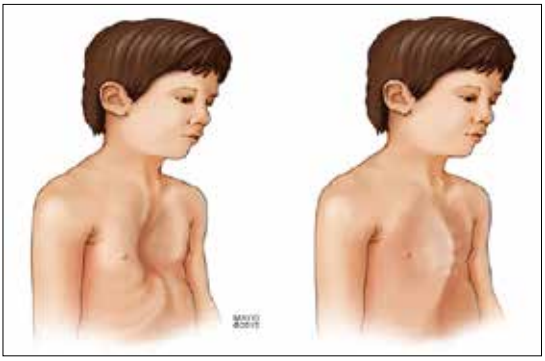


Figura 3.8. Pectus excavatum vs pectus carinatum

- Ortopnee: astm cardiac, edem pulmonar acut (Figura 3.2 B)
- Trunchi flectat anterior: pericardite lichidiene (poziția pernei sau genupectorală)
- Poziția ghemuită la efort: squatting – în tetralogia Fallot (Figura 3.7).
- Forțată antalgică: imobilă, cu anxietate în infarctul miocardic acut [10].

3.13. Facies

- mitral; în stenoza mitrală strânsă se observă cianoza pomeților, nasului, buzelor, urechilor în contrast cu restul feței, care poate fi palidă;
- acromegalic; afecțiunea deseori produce hipertensiune arterială;
- mixedematos;
- cushingoid;
- lupic.

3.14. Examenul tegumentelor și al fanerelor

I. Paloare:

A. Vasoconstricție generalizată prin stimulare simpaticoadrenergică: durere intensă sau debit cardiac scăzut (insuficiență cardiacă).

B. Anemie:
   - infecții cronice: endocardita bacteriană subacută – paloare pământie (în „cafea cu lapte”).
   - hemolize cronice – paloare cu icter (de ex., anemie hemolitică microangiopatică la bolnavii cu HTA malignă).

C. Paloare localizată:
   - Ischemie locală
   - Obstrucție arterială
   - Spasm vascular arterial: sindrom Raynaud

II. Cianoză: apare când saturația de oxigen în sângele arterial scade sub 85 %:

D. De tip periferic: „rece" – în stări cu debit cardiac scăzut, prin vasoconstricție periferică și stază venoasă, cu extracție crescută a oxigenului (insuficiență cardiacă, șoc cardiogen) – expunere la rece (vasoconstricție) – anomalii de circulație: ischemie arterială periferică (obstrucții arteriale sau sindromul Raynaud).
E. De tip central: „caldă" – în cordul pulmonar cronic – în cardiopatii congenitale cu șunt dreapta-stânga.

III. Icter:

F. Icter hepatocelular (crescută bilirubina directă și cea indirectă): în insuficiența cardiacă dreaptă, cu ciroză cardiacă.
G. Icterul hemolitic (crescută bilirubina indirectă): în HTA malignă, cu hemoliză intravasculară.

IV. Eritem:

H. Eritem circinat: pete eritematoase cu margini policiclice și centrul mai palid – în reumatismul articular acut.
I. Petești și hemoragii subunghiale „în așchie": în endocardita bacteriană subacută
J. Purpura la nivelul membrelor inferioare: purpura vasculară Hennoch-Schönlein (după infecții streptococice)
K. Nodulii Osler: roșii-violacei, dureroși, la pulpa degetelor – în endocardita bacteriană subacută.

V. Hemoragii subunghiale „în așchie": post-traumatice sau în endocardita infecțioasă [10].

VI. Transpirațiile reci sunt caracteristice pentru stările de șoc (infarct miocardic, tahicardie paroxistică cu hemodinamica compromisă, cord pulmonar acut etc.) sau de colaps;

VII. Xantoamele (de tip eruptiv, tuberos sau tendinos), de rând cu xantelasmele și arcul cornean, semnalează hiperlipoproteinemia severă.

3.15. Hipocratism digital:

- cardiopatii congenitale cianogene;
- cord pulmonar cronic;
- endocardita septică subacută.

3.16. Inspecția gâtului:

- dansul carotidelor în insuficiența aortică; uneori
- în asociere cu clătinarea ritmică a capului (semnul De Musset);

Figura 3.9. Hipocratism digital

- turgescența venoasă exagerată (insuficiența ventriculară dreaptă, pericardita constrictivă etc.) [1].

Figura 3.10. Turgescența jugulară

3.17. Inspecția regiunii precordiale și a vaselor mari

Figura 3.11. Palparea șocului apexian

Bombarea regiunii precordiale:

- Cardiopatii congenitale
- Valvulopatii instalate în copilărie [10]

Pulsații:

- lateral stâng față de linia medioclaviculară poate indica o mărire a volumului cardiac;
- în spațiul al II-lea intercostal drept sau în zona sternoclaviculară dreaptă poate sugera un anevrism al aortei ascendente;
- în zona suprasternală ar putea indica un anevrism al crosei aortice;
- în spațiul II-III intercostal stâng – o dilatare a arterei pulmonare;
- parasternal pe stânga, spațiul IV – încărcare de presiune sau de volum a ventriculului drept;
- mediocardiac – anevrism al ventriculului stâng;
- subxifoidian și în epigastru – insuficiență ventriculară dreaptă, hipertrofia ventriculară dreaptă (semn Harzer) sau anevrism al aortei abdominale;
- retracția sistolică a regiunii apicale: în pericardita cronică constrictivă [10];
- „edemul în pelerină" și „cianoza în pelerină" în sindromul venei cave superioare [1].

3.18. Palparea regiunii cardiace

a. șocul apexian
b. pulsații anormale
c. zgomotele cardiace
d. freamăt catar
e. frecătura pericardică

Palparea zonei precordiale se realizează cu bolnavul în poziție semișezândă la 30° sau în decubit lateral stâng. Aria la nivelul căreia se simte impulsul apexian este mai mică de 2 cm în diametru. Evaluarea cea mai bună se realizează la sfârșitul expirului, când cordul este cel mai aproape de peretele toracic. Va fi palpat cordul și toate zonele de pulsatilitate observate/descrise la inspecția zonei precordiale.

Se va aprecia calitatea impulsului apexian, care poate fi *normal* (localizat și scurt, fără extinderea semnificativă în faza de ejecție a ventriculului stâng), *hiperdinamic* (cu amplitudine mare), *susținut* (de durată prelungită și frecvent pe o arie mai mare – exprimând cel mai frecvent disfuncția sistolică a ventriculului stâng).

Palparea unor pulsații anormale (Figura 3.12):

- Pulsații în furculița sternală: în anevrism de crosă aortică
- Pulsații parasternale drepte, în spațiul I, II: anevrism de aortă ascendentă
- Pulsații parasternale stângi – în spațiile I, II; pulsații prin dilatarea arterei pulmonare în spațiile III, IV; pulsații ale atriului stâng (AS) în insuficiența mitrală − endoapexian: pulsații ale anevrismului de VS (sunt paradoxale, adică asincrone față de șocul apexian, datorită diskineziei).
- Pulsații abdominale epigastrice:
  - sub apendicele xifoidian (semnul Harzer): în hipertrofia de VD

Figura 3.12. Palparea unor pulsații anormale

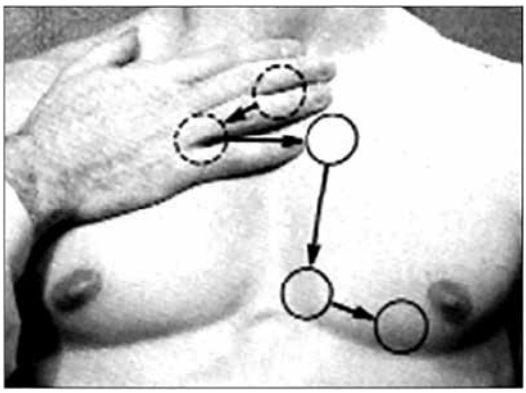


Figura 3.13. Palparea freamătului catar

- la stânga liniei albe abdominale, la subiecții slabi se palpează pulsațiile aortei abdominale
- sub rebordul costal drept: pulsații sistolice ale ficatului, în insuficienta tricuspidiană.

La palpare vor fi căutate zonele cu freamăt (resimțit ca o vibrație în zonele cu flux turbulent și velocitate crescută) și se va determina timpul sistolic sau diastolic al acestora prin auscultația în paralel a inimii și palparea arterei carotide.

Vom palpa un freamăt:

- în focarul mitralei: freamăt sistolic – în insuficiența mitrală; freamăt diastolic – în stenoza mitrală
- în focarul aortic: freamăt sistolic – în stenoza aortică
- în focarul pulmonarei: freamăt sistolic – în stenoza pulmonară
- parasternal stâng: freamăt sistolic – în defect septal ventricular (DSV) [10].

3.19. Percuția regiunii cardiace

Este un mod de examinare mai puțin folosit azi din considerente că celelalte metode de evaluare clinică, tehnicile radiologice și ultrasonografice oferă informații care o pot face inutilă. Practic, o poziție particulară a cordului în torace (dextrocardia sau dextroversia), cardiomegalia, pericardita lichidiană pot fi depistate la percuția toracelui.

Inima la percuție prezintă un sunet mat (ca organ fără aer). Fiind acoperite parțial de plămâni, inima și vasele mari prezintă două tipuri de sunet percutor – matitate absolută (dată de porțiunea inimii care nu este acoperită de plămân) și matitate relativă (corespunde proiecției reale a cordului pe peretele anterior al cutiei toracice, deci include și zonele parțial acoperite de plămân).

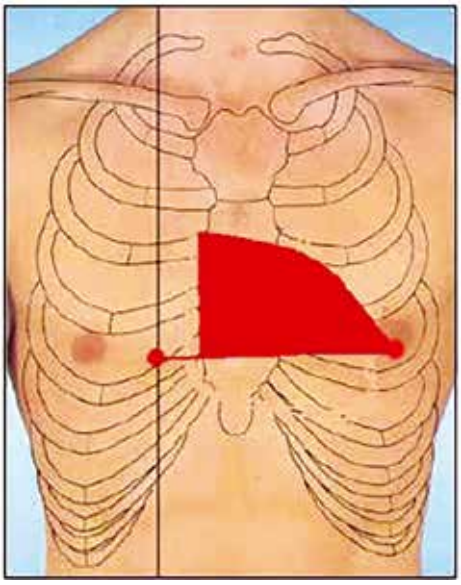


Figura 3.14. Aria matității relative

Conturul drept al inimii este format de atriul drept, de aorta ascendentă, iar mai sus de coasta III – de vena cavă superioară.

Conturul stâng este dat (de jos în sus) de ventriculul stâng, de auricula atriului stâng, de artera pulmonară și de arcul aortic.

Matitatea relativă a cordului. Tradițional, determinarea limitelor cordului se efectuează mai întâi pe dreapta, apoi pe stânga și în cele din urmă superior.

Determinarea limitei drepte începe cu aprecierea limitei inferioare a plămânului drept pe linia medioclaviculară (normal la nivelul coastei a VI-a). Apoi, degetul plesimetru se plasează cu două spații intercostale mai sus, dar deja în poziție paralelă cu limita dreaptă a cordului. Se percutează mișcând treptat degetul spre inimă până la apariția sunetului submat. În acest loc se marchează pe piele (din partea laterală a degetului plesimetru) marginea dreaptă a cordului. La normal, ea este situată cu 1 cm lateral de marginea dreaptă a sternului.

Limita stângă a matității relative se determină în spațiul intercostal, în care se află șocul apexian, după palparea căruia degetul plesimetru se plasează lateral și paralel cu limita de apreciat (Figura 3.15). Se percutează pe spațiul intercostal în direcția spre stern până la apariția sunetului submat. Marcajul se face la fel pe marginea laterală a degetului plesimetru. La normal, marginea stângă a matității relative se află cu 1-2 cm interior de linia medioclaviculară stângă și coincide cu șocul apexian. În cazurile când șocul apexian nu poate fi determinat nici vizual și nici palpator, determinarea limitei stângi a matității cardiace relative se efectuează în spațiul intercostal V, începând percuția de la linia axilară anterioară.

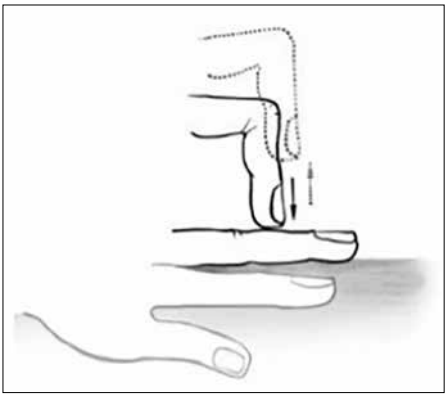


Figura 3.15. Percuția matității relative a cordului

Aprecierea limitei superioare a matității relative se efectuează pe linia situată la 1 cm de marginea stângă a sternului.

Degetul plesimetru se plasează paralel graniței de determinat în spațiul intercostal I și se percutează în jos până la apariția sunetului submat. La normal, limita superioară se află la coasta a III-a.

Limitele normale ale ariei matității cardiace relative:

- ✓ inferior – linia hepatoapexiană
- ✓ superior – marginea superioară coastei a III-a
- ✓ dreapta – marginea dreaptă a sternului
- ✓ stânga – un arc ce unește limita superioară cu impulsul apical

Determinarea limitelor matității absolute a cordului, care este dată de porțiunea cordului neacoperită de plămân, se efectuează prin percuție superficială.

Limitele normale ale ariei matității cardiace absolute:

- ✓ inferior – linia hepatoapexiană
- ✓ superior – marginea inferioară coastei a IV-a
- ✓ dreapta – marginea stângă a sternului
- ✓ stânga – un arc ce unește limita superioară cu impulsul apical

Limitele pediculului vascular se apreciază în spațiul intercostal II prin percuție superficială. Se începe de la linia medioclaviculară dreaptă apoi, respectiv stângă, percutând spre stern. Limitele (marcarea pe marginea externă a degetului plesimetru), de regulă, coincid cu marginile sternului și se situează la o distanță de 5-6 cm [1].

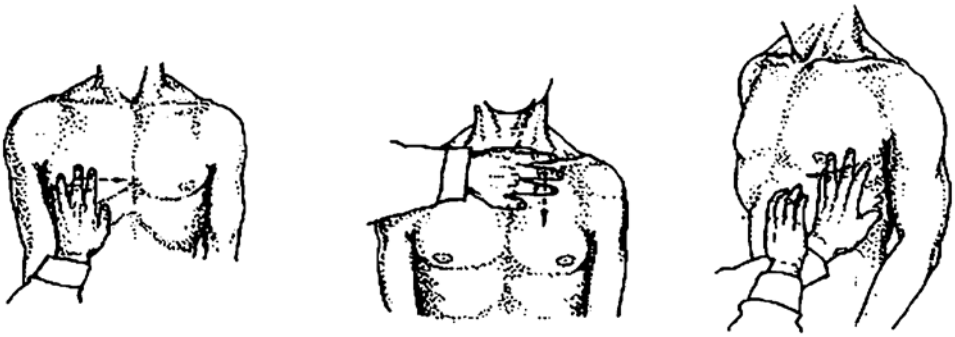


Figura 3.16. Determinarea ariei matității cardiace

Modificarea ariilor matității relative și absolute ale cordului poate avea cauze cardiace și extracardiace. La persoanele cu diafragma elevată, inima ocupă o poziție orizontală, ceea ce produce o lărgire spre stânga a matității cordului și o lărgire a pediculului vascular. Din contra, la persoanele cu varianta anatomică normală de poziție verticală a cordului se va observa deplasarea spre dreapta a limitei matității cardiace. Aria matității absolute diminuează semnificativ, eventual dispare, în emfizemul pulmonar și, din contra, crește în colecțiile lichidiene pericardice sau în urma unui proces expansiv mediastinal (în acest caz inima este deplasată anterior și se mărește suprafața de contact nemijlocit cu peretele toracic). Dilatarea VS produce lărgirea spre stânga a matității relative. Dilatarea atriului stâng și lărgirea trunchiului pulmonar pot provoca lărgirea în sus a matității cordului. Lărgirea spre dreapta poate fi dată de dilatarea atriului drept și a VD [1].

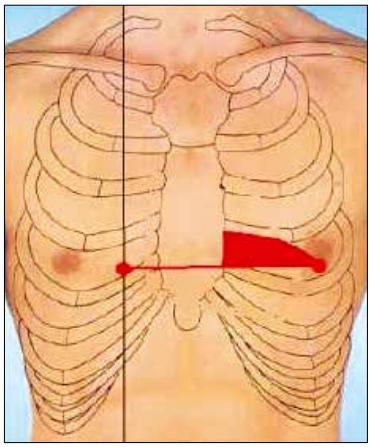


Figura 3.17. Aria matității absolute

3.20. Auscultația inimii

Auscultația inimii este o metoda fundamentala a examenului obiectiv datorita multitudinii de informații pe care le oferă; ea permite stabilirea unui diagnostic pozitiv relativ precis și rapid.

Auscultația se poate face direct, cu pavilionul urechii aplicat pe peretele toracic, sau indirect, cu stetoscopul biauricular.

Auscultația trebuie făcută în condiții de liniște și de confort. Oricine face auscultația cordului trebuie să știe că urechea umană are o perioadă de latență necesară adaptării.

Examinatorul se așează în dreapta bolnavului, cu mâna stângă va lua pulsul radial al bolnavului, va privi regiunea cervicală anterioară pentru a urmări pulsul carotidian, iar cu mâna dreaptă va amplasa piesa toracică a stetoscopului pe torace. Bolnavul va fi examinat în decubit dorsal, iar uneori în decubit lateral stâng. După efort se aude mai bine uruitura diastolică. Bolnavul va fi invitat să respire liniștit în timpul auscultației; uneori vom cere bolnavului să inspire profund și să rămână în apnee (pentru auscultația cordului drept), iar alteori să expire forțat și să rămână în apnee (pentru auscultația cordului stâng și emfizematoșilor).

Auscultația se face cu mâna pe puls pentru identificarea zgomotului I care precede cu foarte puțin unda de puls carotidian sau radial. La apex, zgomotul I este cel mai intens, iar în aria aortei, zgomotul II este cel mai intens. Zgomotul I are tonalitate mai joasă decât zgomotul II.

Auscultația trebuie efectuată în mod sistematic, respectându-se câteva reguli simple privind:

- *poziția* – bolnavul va fi examinat culcat și în decubit lateral stâng; auscultația în alte poziții (bolnav așezat, în picioare, aplecat în față) va fi dictată de suspiciunea de diagnostic;
- *punctele de auscultație* – trebuie parcurse în totalitate: se poate începe cu apexul (valva mitrală), apoi spațiul IV intercostal stâng (valva tricuspidă), spațiul II și III intercostal stâng (valva pulmonară), spațiul II intercostal drept (valva aortală), focarul Erb. În funcție de probabilitatea de diagnostic, pot fi incluse și alte zone (axila stângă – pentru regurgitarea mitrală, toracele posterior – pentru coarctația de aortă);
- *secvența analizei datelor auscultației* – inițial zgomotele (cele obișnuite și eventual cele supraadăugate) și ulterior suflurile;
- *tehnica examinării* – cu diafragma stetoscopului se ascultă zgomotele cu frecvență înaltă, iar cu pâlnia – cele cu frecvență joasă;
- *auscultația „dinamică”* – se pot asocia, în funcție de contextul clinic, manevre (efort, reglarea respirației, teste farmacologice) care pot lămuri diagnosticul;
- *auscultația „repetată”*- se urmăresc posibilele modificări în timp (scurt și la distanță) ale zgomotelor/suflurilor.

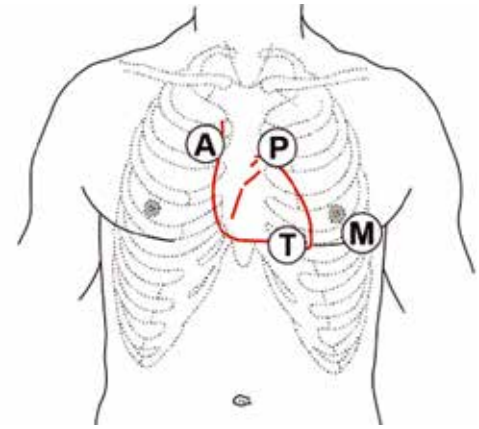


Figura 3.18. Focare de auscultație: M – mitral, T – tricuspidian, A – aortic, P – pulmonar

3.21. Zgomotele cardiace

Zgomotele cardiace apar prin sumarea tuturor fenomenelor din complexul cardio-vasculo-sangvin, fenomene care au loc în cursul revoluției cardiace. Reprezentarea lor la intersecția curbelor de presiune din cord și din vase este edificatoare în acest sens. Zgomotele fiziologice comune sunt zgomotele 1 și 2. Temporal – între zgomotul 1 și 2 se derulează sistola; între zgomotul 2 și 1 diastola.

La formarea zgomotelor participă trei elemente:

1. Valvular.
2. Muscular.
3. Accelerația sau decelerarea bruscă a fluxului în diverse cavități ale cordului.

Zgomotele cordului au o serie de caracteristici:

- intensitate – depinde de amplitudinea vibrațiilor;
- tonalitate – depinde de frecvență (joasă, înaltă);
- timbru – traduce prezența armonicelor complementare.

Zgomotul 1 (Zg 1) include sunetele realizate de închiderea valvelor mitrală și tricuspidă, urmată de deschiderea valvelor pulmonară și aortică. Intensitatea Zg 1 este determinată dominant de intensitatea componentei mitrale; ea depinde în esență de mobilitatea valvei mitrale, de velocitatea de închidere și de distanța pe care aceasta trebuie să o parcurgă până la planul inelului la începutul sistolei.

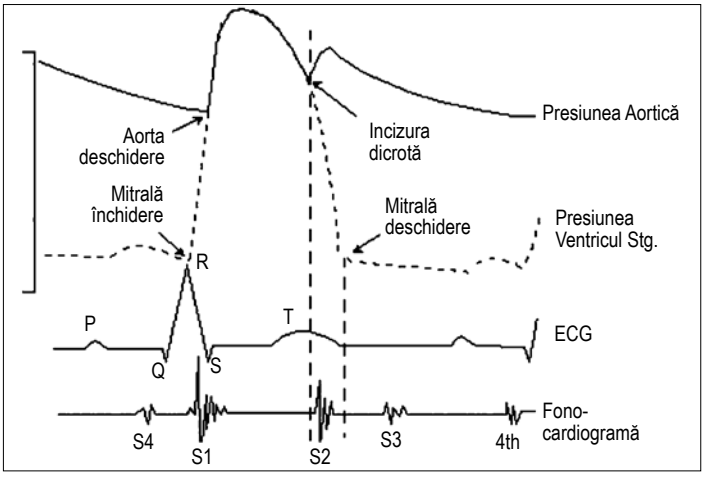


Figura 3.19. Fonocardiografia

Intensitatea Zg I va fi crescută în:

- stenoze/obstrucții ale valvelor atrioventriculare (de ex., stenoza mitrală, stenoza tricuspidă);

- creșterea fluxului prin valvele atrioventriculare (de ex., defectul septal ventricular, defectul septal atrial, persistența de canal arterial);
- intervalul PR scurt (în sindromul de preexcitație).
- Intensitatea Zg 1 va fi scăzută în:
- leziuni severe ale valvelor atrioventriculare cu restricția mișcării acestora (stenoze calcificate mitrale sau tricuspide);
- lipsa apoziției valvelor atrioventriculare (cu regurgitare mitrală, tricuspidiană);
- tulburări de conducere (interval PR lung, bloc de ramură stângă);
- stări cu presiune diastolică crescută în ventriculul stâng care țin de valva mitrală semiînchisă în presistolă (insuficiență aortică acută, cardiomiopatie dilatativă, ventricul stâng necompliant);
- situații care împiedică o bună transmitere a sunetelor (obezitate, bronhopneumopatie cronică obstructivă, pericardită lichidiană).

O *variabilitate* a intensității Zg 1 se va înregistra în:

- fibrilația atrială;
- disociația atrioventriculară;
- tamponada cardiacă.

Uneori, Zg 1poate apărea *dedublat* (în tulburări de conducere, în boala Ebstein) și foarte rar dedublarea poate fi paradoxală (aritmii, tulburări de conducere).

Zgomotul 2 (Zg 2) include sunetele realizate de închiderea valvelor aortică (A2) și pulmonară (P2), suprapuse vibrațiilor produse de decelerarea fluxului retrograd din aortă și din artera pulmonară, și urmate de deschiderea valvelor tricuspidă și mitrală.

Componenta aortică este de intensitate mai mare decât cea pulmonară, deoarece gradientul presional este mai mare în aortă comparativ cu cel pulmonar.

- componenta aortică poate crește în intensitate (în hipertensiunea arterială, în anevrismul de aortă ascendentă) sau poate scădea în intensitate (în stenoza aortică cu valve calcificate, în regurgitarea aortică);
- componenta pulmonară crește în intensitate în hipertensiunea pulmonară și scade în stenoza valvulară pulmonară.

Dedublarea normală a zgomotului 2 presupune prezența componentei aortice (A2) înaintea celei pulmonare (P), deoarece ejecția ventriculului stâng debutează cu câteva milisecunde înaintea celei a ventriculului drept datorită depolarizării mai precoce a cordului stâng;

- dedublarea zgomotului 2 se poate lărgi prin întârzierea componentei pulmonare în condiții fiziologice în inspir și în condiții patologice ca stenoza valvulară sau subvalvulară pulmonară, hipertensiunea pulmonară, tulburări ale conducerii la nivelul cordului drept;

- dedublarea paradoxală de zgomot 2 presupune întârzierea componentei aortice și apare în tulburări de conducere la nivelul cordului stâng, în stenoză valvulară sau subvalvulară aortică, în regurgitare aortică;
- dedublarea fixă (neinfluențată de respirație) a Zg 2 este caracteristică defectului septal atrial.

Zgomotul 3 (Zg 3). Este un zgomot cu frecvență joasă înregistrat în faza de umplere rapidă a ventriculului. Este generat de coloana de sânge care intră în ventricul după deschiderea valvelor atrioventriculare. Se poate înregistra la copii, adolescenți, adulți tineri sănătoși, când vorbim despre zgomotul 3 fiziologic.

Înregistrat în condiții patologice este denumit *galop protodiastolic.* Zg 3 stâng se aude mai bine la apexul VS, în decubit lateral stâng; drept – în partea inferioară a marginii stângi a sternului sau subxifiodian, cu pacientul în decubit dorsal, se aude mai bine cu pâlnia stetoscopului. În multe condiții patologice – cum ar fi regurgitarea aortică, insuficiența mitrală și tricuspidiană severe acute, cardiomiopatia restrictivă și pericardita constrictivă – poate semnifica o creștere a presiunii telediastolice a VS. Există și condiții în care prezența Zg 3 nu implică o funcție ventriculară modificată; astfel sunt situațiile cu debit cardiac crescut precum sarcina, tireotoxicoza, bolile cu șuntare stânga – dreapta, regurgitările cronice mitrale și tricuspidiene.

Zgomotul 4 (Zg 4). Se înregistrează în timpul fazei de umplere atrială a diastolei ventriculare și este generat de decelerarea abruptă a coloanei de sânge care intră în ventricul în timpul contracției atriale. Este denumit și galop presistolic sau galop diastolic atrial.

Zg 4 stâng se aude mai bine la apex, cu bolnavul în decubit lateral în expir. *Zg 4 drept* se aude mai bine de-a lungul marginii stângi a sternului, în inspir. *Zg 4 stâng* se percepe la bolnavii cu hipertensiune arterială, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică, boală ischemică coronariană acută, când este adesea și palpabil, anevrism al VS, cardiomiopatie dilatativă ischemică, insuficiența mitrală acută. Zgomotul 4 drept se auscultă în hipertensiunea pulmonară, stenoza pulmonară.

Alte zgomote

Clicurile de ejecție sunt sunete de frecvență înaltă care survin la scurt timp după debutul ejecției ventriculare. Pot fi *valvulare* (cu origine de la nivelul valvelor modificate) sau *vasculare* (produse de ejecția brutală a sângelui în vasele mari).

Clicul ejecțional valvular *aortic* este prezent în stenoza aortică cu valve mobile. Acesta se aude mai târziu decât cel valvular și se înregistrează în hipertensiunea arterială, în anevrismul de aortă, uneori în insuficiența aortică cu dilatație mare de aortă.

Clicul ejecțional valvular *pulmonar* se aude în stenoza pulmonară ușoară și moderată (în cea strânsă se unește cu Zg 1 și devine nedecelabil); se accentuează în inspir.

Clacmentul de deschidere. Este un zgomot protodiastolic (la 40-100 ms după Zg 2) cu frecvență înaltă, produs de deschiderea rapidă maximă a valvelor atrioventriculare. Producerea lui presupune mobilitate valvulară păstrată. Este audibil în stenoza mitrală și în stenoza tricuspidiană.

Zgomotul pericardic are o frecvență înaltă, apare precoce după Zg II, în momentul opririi bruște a expansiunii ventriculare după deschiderea valvelor atrioventriculare, concomitent cu unda negativă a pulsului venos jugular; crește în intensitate cu inspirul; se înregistrează în pericardita constrictivă.

Zgomotul de tumoră. Zgomotul („plescăitura") tumoral se înregistrează la bolnavii cu mixom atrial (stâng sau drept) și se aude precoce în diastolă, când tumora trece în ventricul și se oprește brusc. Se poate auzi numai în anumite poziții ale bolnavului. Este mai tardiv decât clacmentul de deschidere a mitralei și are o tonalitate mai joasă.

Zgomotul de proteză. Zgomotele produse de protezele metalice depind de tipul protezei. În general, zgomotele valvelor artificiale au o frecvență mai înaltă și sunt mai puternice decât cele ale valvelor naturale; de regulă este prezent un zgomot de deschidere și unul de închidere; uneori aceste zgomote sunt compuse din mai multe clicuri. Tipul protezei mecanice și locul de inserție (orificiul aortic, mitral) conferă trăsături auscultatorii distincte.

Zgomotele de pacemaker coincid cu stimulii de pacemaker și dispar când stimularea este întreruptă. Sunt sunete de frecvență înaltă și de durată scurtă. S-ar produce prin contracția mușchilor intercostali datorită stimulării nervilor intercostali prin pacemakerul cu sondă în ventriculul drept.

Frotația pericardică. Frecăturile pericardice sunt zgomote cu frecvență înaltă, cu caractere particulare (aspect de frecare, scârțâit), care se aud bine precordial la bolnavul în poziție șezândă și aplecat înainte, în expir – în condițiile unor afecțiuni pericardice (pericardită acută, neoplazică, uremică, post-traumatică, sindrom Dressler etc.). Uneori frecăturile pot fi simțite și la palpare. Sunt produse prin mișcarea cordului și „frecarea" între pericardul visceral și parietal. Pot avea una, două sau trei componente: în timpul sistolei atriale, în timpul sistolei ventriculare și în timpul fazei de umplere ventriculară rapidă.

3.22. Suflurile cardiace

Suflurile cardiace apar ca urmare a fluxului sangvin turbulent, care pune în vibrație structurile cardiace, marile vase, având ca rezultat formarea de vârtejuri și de goluri (Tabelul 3.4).

Localizarea zonei de auscultație maximă a suflului și direcției de iradiere a acestuia pot fi utile în identificarea structurii cardiace care produce acest suflu. Adesea este foarte dificilă clasificarea unui suflu cardiac pe baza debutului, a configurației, a localizării, a iradierii, a tonalității sau a intensității sale. Totuși, originea și semnificația sa pot fi stabilite corect observând cum se modifică elementele caracteristice ale suflului în timpul diverselor manevre care modifică parametrii hemodinamici cardiaci.

Tabelul 3.4. Condiții de producere a suflurilor cardiace

- prezența unui gradient transvalvular, transseptal sau transcascular
- curgere turbulentă
- rezonanța valvelor, a cordajelor și a pereților
- atingerea numărului Reynolds (>=1000); $R=dvr/n$, unde:
  - d = densitatea fluidului
  - v = viteza curentului
  - r = raza vasului
  - n = coeficientul de viscozitate cinematic
- debit crescut printr-o valva normală/anormală
- prezența fluxului anterograd printr-o valvă stenozată sau neregulată, într-un vas dilatat poststenotic
- flux retrograde printr-o valvă incompetentă sau defect septal
- structuri deplasate de la locul lor și puse în vibrație de fluxul de sânge

Accentuarea unui suflu în inspir (manevră care crește întoarcerea venoasă) arată că originea suflului este la nivelul părții drepte a circulației; accentuarea în expir are o semnificație mai redusă. Expirul prelungit cu glota închisă (manevra Valsalva) reduce în intensitate majoritatea suflurilor prin scăderea umplerii atât a VD, cât și a VS (scăderea presarcinii). Suflul sistolic din *cardiomiopatia hipertrofică* și suflul telesistolic din *prolapsul de valvă mitrală* fac excepție de la această regulă și se pot accentua în mod paradoxal în timpul manevrei Valsalva.

Suflurile produse prin trecerea fluxului sangvin printr-o valvă semilunară normală sau stenozată cresc în intensitate în ciclul ce urmează unei extrasistole ventriculare sau unui interval RR lung în fibrilația atrială. Spre deosebire de acestea, suflurile de insuficiență valvulară atrioventriculară sau din DSV nu se modifică semnificativ în timpul bătăii ce urmează unei diastole prelungite.

Suflurile sistolice

Suflurile holosistolice (*pansistolice*) sunt produse de trecerea fluxului sangvin între două cavități între care există, pe toată durata sistolei, o diferență de presiune importantă, așa cum ar fi între ventriculul stâng și fie atriul stâng, fie ventriculul drept. Gradientul presional apare la debutul contracției și durează până când relaxarea este aproape completă.

În consecință, suflurile holosistolice încep înaintea ejecției aortice, iar în zona de auscultație maximă încep cu Z1 și se termină după Z2. Sufluri holosistolice se întâlnesc în insuficiența mitrală sau tricuspidiană, DSV și, în anumite circumstanțe, în șunturile aortopulmonare. Deși suflul tipic de insuficiență mitrală de tonalitate înaltă se întinde de obicei pe toată durata sistolei, forma sa poate fi variabilă. Suflurile pansistolice din insuficiența mitrală și din DSV se accentuează la efort și scad în intensitate prin inhalarea de nitrit de amil, care scade presiunea sistolică a VS. Suflul de insuficiență tricuspidiană asociată hipertensiunii pulmonare este holosistolic și adesea se accentuează în inspir.

Suflurile mezosistolice, denumite și *sufluri* sistolice *de ejecție*, cu formă crescendo-descrescendo, se produc la ejecția sângelui prin tractul de golire aortic sau pulmonar. Suflul debutează imediat după Z1, când presiunea ventriculară crește suficient pentru a deschide valvele semilunare. Pe măsură ce ejecția crește, suflul se accentuează, iar când ejecția scade, suflul diminuează în intensitate. Suflul se termină înainte ca presiunea ventriculară să scadă atât de mult, încât să permit închiderea valvelor aortice sau pulmonare.

În prezența unor valve semilunare normale, creșterea vitezei fluxului sangvin, așa cum se întâmplă în stările cu debit cardiac crescut, ejecția sângelui într-un vas dilatat, situat după valvă, sau transmisia exagerată a sunetelor printr-un perete toracic subțire pot fi responsabile de producerea acestor sufluri. Majoritatea suflurilor funcționale, benigne, sunt mezosistolice și își au originea în tractul de ieșire al pulmonarei. Stenozele valvulare sau subvalvulare ale ambelor ventricule pot genera, de asemenea, sufluri mezosistolice, a căror intensitate se corelează cu fluxul sangvin.

Suflurile protosistolice încep odată cu Z1 și se termină în mezosistolă. În *DSV larg cu hipertensiune pulmonară*, șuntul de la sfârșitul sistolei devine mic sau chiar lipsește, astfel încât rezultă un suflu protosistolic. Un suflu asemănător poate apărea într-un *DSV mic*, *muscular*, prin oprirea sunetului în telesistolă. Un suflu protosistolic este o caracteristică a *insuficienței tricuspidiene în absența HTP.* La pacienții cu regurgitare mitrală acută într-un atriu stâng necompliant se evidențiază un suflu intens protosistolic, care diminuează în intensitate pe măsură ce gradientul de presiune dintre VS și AS scade în telesistolă.

Suflurile telesistolice sunt de intensitate slabă sau moderată, sufluri apicale de tonalitate înaltă care debutează după instalarea ejecției și nu maschează nici unul dintre zgomotele cordului. Aceste sufluri sunt corelate probabil cu disfuncția mușchilor papilari din infarctul sau ischemia acestor mușchi, sau prin alterarea geometriei lor într-un ventricul stâng dilatat. Ele pot apărea numai în timpul crizei anginoase și sunt obișnuite la pacienții cu infarct sau cu afectare miocardică difuză. Suflurile telesistolice precedate de clicuri mezosistolice se întâlnesc în insuficiența mitrală telesistolică din prolapsul de valvă mitrală.

Suflurile diastolice

Suflurile protodiastolice încep concomitent sau imediat după Z2, îndată ce presiunea intraventriculară devine mai mică decât cea din aortă sau din artera pulmonară. Suflurile de tonalitate înaltă de insuficiență aortică sau de insuficiență pulmonară cauzată de HTP sunt de regulă de tip descrescendo, deoarece se produce o scădere progresivă a volumului sau a vitezei regurgitării în timpul diastolei. Suflurile slabe, ascuțite, de insuficiență aortică, se aud cu dificultate dacă nu sunt intenționate, prin aplicarea fermă a stetoscopului de-a lungul marginii stângi a sternului, în porțiunea sa mijlocie, cu pacientul în poziție șezând, aplecat înainte și cu respirația oprită în expir maxim.

Suflul diastolic de insuficiență aortică este accentuat de o creștere bruscă a presiunii arteriale, așa cum se întâmplă în timpul eforturilor izometrice submaximale; el diminuează în cazul scăderii presiunii arteriale. Suflul diastolic din insuficiența pulmonară congenitală fără HTP este de tonalitate joasă spre medie. Debutul acestui suflu este mai tardiv, deoarece la începutul închiderii valvei pulmonare fluxul regurgitat este minim, gradientul presional care generează regurgitarea fiind neglijabil în acel moment.

Suflurile mezodiastolice provin de obicei de la valvele atrioventriculare, debutând la începutul umplerii ventriculare, și sunt rezultatul disproporției dintre mărimea orificiului valvular și viteza fluxului sangvin. Astfel de sufluri pot fi uneori intense (grad III), în ciuda unei stenoze valvulare atrioventriculare largi, situație în care există un flux sangvin normal sau crescut. Suflul poate fi slab sau chiar absent în prezența unei stenoze severe, atunci când debitul cardiac este mult redus. În cazul unei stenoze strânse, suflul diastolic se prelungește, durata suflului fiind un indicator mai bun al severității stenozei, decât intensitatea acestuia.

Suflul mezodiasistolic de *stenoză mitrală* cu tonalitate joasă apare în mod caracteristic după clacmentul de deschidere a mitralei. El trebuie căutat plasând pâlnia stetoscopului la apex, cu pacientul în decubit lateral stâng. Adesea, suflul de stenoză mitrală apare numai la apexul VS și poate crește în intensitate în timpul unui efort ușor. În *stenoza* tricuspidiană, suflul mezodiastolic se localizează într-o arie relativ limitată de-a lungul marginii inferioare stângi a sternului și se accentuează în inspir.

Suflurile mezodiastolice pot apărea la valva mitrală în defectul septal ventricular, în persistența de canal arterial sau în insuficiența mitrală, și la valva tricuspidă în defectul septal atrial sau în insuficiența tricuspidiană. Aceste sufluri sunt rezultatul fluxului crescut transmitral/tricuspidian, debutează de obicei după un Z3 și apar în șunturile mari stânga-dreapta sau în insuficiențele valvulare atrioventriculare severe.

Suflurile presistolice debutează în timpul perioadei de umplere ventriculară care urmează contracției atriale și, prin urmare, apar în ritm sinusal. Sunt consecința stenozării valvelor atrioventriculare și au același caracter uruitor ca și suflurile mezodiastolice, dar sunt de obicei crescendo, atingând maximum de intensitate odată cu Z1. Suflul presistolic corespunde prezenței unui gradient atrioventricular, care poate fi minim până în momentul contracției atriului drept sau atriului stâng. La pacienții cu stenoză tricuspidiană și ritm sinusal, suflul presistolic este un element mai caracteristic decât suflul mezodiastolic.

Suflurile continue încep în sistolă, au maximum lângă Z2 și cuprind o parte sau toată diastola. Aceste sufluri rezultă ca urmare a unei comunicări permanente între zone de presiune crescută și zone de presiune scăzută, care persistă la sfârșitul sistolei și începutul diastolei.

Persistența canalului arterial produce un suflu continuu atât timp cât presiunea în artera pulmonară este mai mică decât cea din aortă. Odată cu apariția HTP, componenta diastolică a suflului poate să dispară, acesta rămânând prezent doar în sistolă. Prezența unui suflu continuu în defectele aortopulmonare septale este neobișnuită, deoarece această malformație se asociază cu HTP severă. Suflurile continue pot apărea în *fistulele arteriovenoase sistemice* sau *coronariene*, congenitale sau dobândite, în originea anormală a arterei coronare stângi din artera pulmonară și în comunicări între *sinusul Valsalva* și *cordul drept*. De asemenea, ele pot apărea la pacienți cu un mic defect septal atrial, dar cu presiune crescută în atriul stâng.

Suflul din *fistula arteriovenoasă pulmonară* poate fi continuu, dar de obicei este doar sistolic. Pot apărea sufluri continue și în cazurile de perturbare a fluxului sangvin normal în arterele sistemice (de exemplu, renale) sau pulmonare îngustate, când persistă diferențe marcate de presiune între cele două părți ale segmentului îngustat. Suflurile continue pot fi întâlnite în zona spatelui în *coarctația de aortă*; *embolismul pulmonar* poate produce sufluri continue la nivelul vaselor parțial ocluzionate.

Bibliografie

1. Botnaru V., Boli cardiovasculare, Chișinău, 2008, pag. 21.
2. Ginghină C., Mic tratat de cardiologie, București, 2010, pag. 59-82.
3. Ginghină C., Mic tratat de cardiologie, București, 2017, pag. 63.
4. Chatterjee Kanu, Physical examination – lin E. Topol, Textbook of Cardiovascular Medicine, Third Ed, 2007: 193-226.
5. Fang J, O'Gara P. The history and physical examination: an evidence based approach – in Braunwald's A Textbook of cardiovascular medicine, Saunders, Eight Edition, 2008: 125-148.
6. Carp C. Tratat de cardiologie. Ed. Medicală Națională, 2002, Vol. I, 216-261.

7. Barrel MJ, Lacey CS, Sekara AE et al. Mastering cardiac murmurs: The power of repetition, Chest 2004; 126:470-5.
8. Joseph Loscalzo, HARRISON'S Cardiovascular Medicine, 2015, cap. 2.
9. Gherasim L. Medicina internă. Boli cardiovasculare și metabolice. București: Editura Medicală, Vol. 2, Partea I-II, 2004.
10. Mirela Cleopatra Tomescu, Minodora Andor, Ioana Mihaela Cîtu, Semiologie medicală, Timișoara, 2022, pag. 146.
11. Viviana Ivan, Curs de cardiologie, Timișoara, 2022, pag. 16.
12. Oxford American Handbook of Cardiology Book, 2010.
13. HARRISON – Principles of Internal Medicine, ediția 14, vol. 1, pag. 1358-1367.
14. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10th edition, 2019.

Capitolul 4. EXPLORAREA PARACLINICĂ A PACIENTULUI CARDIAC

Elena Samohvalov, Alexandra Grejdieru, Marcel Abraș, Andrei Grib, Olga Bernaz, Vitalie Grib, Adriana Untilov

4.1. Evaluarea biologică: teste de laborator, biomarkeri serici

Pacientului cardiovascular i se fac examenele sangvine curente, de rutină și i se recoltează probe pe care contextul clinic al pacientului individual le sugerează. Nu există teste sangvine universal specifice afecțiunilor cardiovasculare. Există, însă, biomarkeri utili în evaluarea bolilor cardiovasculare. Biomarkerul reprezintă o caracteristică ce poate fi evaluată, măsurată obiectiv, un indicator al proceselor biologice normale, a celor patologice sau a răspunsului farmacologic la o intervenție terapeutică [23]. Biomarkerul poate fi parte a produselor biologice (sânge, urină, țesut) sau poate fi obținut prin înregistrare (ECG) ori explorare imagistică (ecocardiografie, CT etc.). Ideală ar fi și determinarea markerilor genetici (care pot fi reprezentați de gena ca atare, de ARN-ul mesager (ARNm) pe care acesta îl produce, de proteinele codificate de ARNm) [2].

Acuratețea unui biomarker se exprimă prin sensibilitatea (capacitatea de a detecta cazurile real pozitive) și specificitatea sa (puterea de a identifica cazurile real negative); astfel, un biomarker performant îl ajută pe clinician în evaluarea corectă a bolnavului. În funcție de utilitatea lor maximă, biomarkerii pot fi adecvați screeningului, diagnosticului, stadializării, aprecierii prognosticului unei boli.

Principalii reprezentanți pentru markerii injuriei miocitare pot fi considerați:

- troponinele I și T, creatinkinaza MB, lanțurile ușoare de miozin-kinază, acizii grași cardiaci legați de proteine;
- pentru markerii inflamației: proteina C reactivă, factorul de necroză tumorală alfa, interleukinele, Fas (APOI);
- pentru markerii stresului oxidativ: lipoproteinele cu densitate joasă oxidate, mieloperoxidazele, malondialdehida, bioperinele urinare;
- pentru neurohormoni: norepinefrina, epinefrina, angiotensina II, renina, alderosteronul, arginin-vasopresina, endotelina;
- pentru markerii stresului miocitar: peptidul natriuretic B (BNP), NTpro-BNP, proadrenomedulina;
- pentru markerii remodelării matricei extracelulare: metaloproteazele matriceale, inhibitorii tisulari ai metaloproteazelor, propeptidele de colagen.

Se cunosc și markeri incomplet caracterizați: cromogranină, adiponectină, osteoprotegerină, factorul 15 de diferențiere-creștere etc. Există un mare interes pentru stabilirea unor biomarkeri performanți unici cu valori standard de refe-

rință internațional acceptate și – la celălalt capăt al spectrului – pentru generarea unor strategii multimarker 2-4. Aceste strategii (chiar scoruri) au fost propuse în special pentru entități cu spectru larg, sindroame clinice frecvente, precum ateroscleroza, boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă, și sunt utilizate în special pentru predicția riscului.

De exemplu, combinarea a doi sau a mai mulți biomarkeri circulanți care reflectă aspecte diferite ale fiziopatologiei insuficienței cardiace (ca nivelul troponinelor și al peptidului natriuretic B), crește puterea prognostică a scorului.

Folosirea simultană a mai multor indicatori prognostici independenți serologici și imagistici (cu nivelul peptidelor atriale natriuretice și ventriculografia radionuclidică) permite o mai bună stratificare a riscului [4, 5].

Unii biomarkeri pot avea semnificații multiple: de exemplu, creșterea troponinei la bolnavii cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST poate fi marker nu numai al necrozei, ci și al formării trombusului coronarian și al embolizării distale prin microagregate plachetare; eliberarea de troponină în sindroamele coronariene acute poate fi considerată un indicator al probabilității crescute de răspuns la tratamentul antiplachetar și antitrombotic; în insuficiența cardiacă, troponina este crescută chiar în absența ischemiei probabil secundară injuriei miocitare, pierderii progresive a miocitelor.

Pentru a deveni un instrument de rutină, în practica clinică scorurile multimarker trebuie sa fie adecvate unui spectru larg de populație, de diverse etnii, din diverse arii geografice.

În practica clinică s-a încercat identificarea biomarkerilor ce caracterizează pacientul cu risc cardiovascular, pacientul vulnerabil. Teoretic, vulnerabilitatea include o triadă de anomalii: placa, sângele și miocardul vulnerabil. Pentru evaluarea prin biomarkeri, două dintre aceste trei componente (placa și miocardul vulnerabil) sunt mai greu accesibile în raport cu a treia (sângele vulnerabil).

Există rezerve privind acest tip de strategie [14, 26]:

- bunul simț clinic refuză ideea determinării exhaustive de markeri serici la pacienți;

- abordarea apare simplistă, procesele complexe și dinamice cardiace nu pot fi reflectate fidel de un grup de markeri serici;

- nu există întotdeauna o corelație certă între valoarea biomarkerilor și fenotipul clinic.

Pentru insuficiența cardiacă există o altfel de abordare. Deși rolul negativ al neurohormonilor eliberați de sistemul nervos simpatic și sistemul renină-angiotensină-aldosteron este neîndoielnic, nu există probe privind beneficiul clinic realizat prin determinarea de rutină a nivelului plasmatic al catecolaminelor, al reninei, al angiotensinei II și al aldosteronului pentru monitorizarea insuficienței cardiace, modularea terapiei. Ghidurile privind abordarea insuficienței cardiace

păstrează doar peptidele cardiace natriuretice (BNP, NT proBNP) ca biomarkeri validați pentru susținerea diagnosticului și aprecierea prognosticului disfuncției cardiace. Valoarea lor înalt predictivă poate fi utilă în excluderea cauzelor cardiace ale dispneei. Totuși, multitudinea de condiții în care pot crește (de exemplu, embolismul pulmonar, insuficiența renală, sepsisul), obligă la interpretarea lor în contextul clinic (în special în departamentele de terapie intensivă) [21, 35].

Bolnavii cardiaci sunt adesea pacienți care asociază și alte suferințe. S-a propus utilizarea unor biomarkeri integrați ai bolilor cardiace și extracardiace pentru o mai bună evaluare și terapie a pacientului.

De exemplu, în sindroamele cardiorenale rolul biomarkerilor cardiaci și renali este acceptat pentru identificarea, clasificarea lor, stratificarea riscului, monitorizarea tratamentului. Astfel, peptidul natriuretic tip B este crescut în sindromul cardiorenal acut ca o consecință a insuficienței cardiace acute decompensate. El este reacționat și în sindromul cardiorenal cronic. Pacienții cu boală renală cronică au valori mai mari ale BNP, NTpro-BNP decât subiecții de aceeași vârstă și gen în absența reducerii filtrului glomerular și a insuficienței cardiace; aceste nivele înalte ale peptidelor natriuretice au fost atribuite reducerii clearanceului renal, deși, probabil, acesta nu este singurul mecanism. Peptidele natriuretice sunt modificate în grade diferite în diversele tipuri de sindrom cardiorenal: NGAL în tipurile 1, 3, 5; cistatina C în tipurile 1-4.

Progresele în integratomică vor stimula strategia multimarker prin posibila asociere a imagisticii moleculare la biomarkerii serologici actuali. În paralel și independent de progresul tehnologic, clinicianul trebuie sa țină cont de limitele testelor de laborator, ale biomarkerilor serici și să le interpreteze în contextul clinic.

4.2. Electrocardiograma

Scurt istoric

După ce prima observare a activității electrice a inimii (unei broaște) a fost observată de Kolliker și Mueller (1856), au urmat o multitudine de încercări de a înregistra această activitate, printre care: folosind un electrometru capilar (Marey, 1876), un reotom (Burdon – Sanderson, 1879) și din nou un electrometru capilar (Waller, 1887). Prima înregistrare a unei electrocardiograme este considerată cea făcută de Einthoven (1903) cu un galvanometru cu fir și cu patru cuve cu apă sărată pe post de electrozi, deoarece metoda a fost rapid pusă în aplicare în întreaga lume. După mai mulți ani au fost inventate: electrocardiograful cu tuburi electronice (Marvin și Leibing, 1931), imprimatorul cu ac încălzit (Haynes, 1936), electrozii metalici și cei actuali. La sfârșitul anilor 1940, după ce a trebuit să renunțe la ideea unui echipament de telemonitorizare ECG de lungă durată (deoarece pacientul utiliza tuburi și baterii de alimentare grele, deci instalația nu

era chiar portabilă), Norman Holter a conceput sistemul de înregistrare pe bandă magnetică a ECG, sistem care-i poartă numele.

Conceptul de telemonitorizare ECG este realizabil în zilele noastre în mai multe variante. Pe de altă parte, monitorizarea de lungă durată a devenit o necesitate, atât în spital, cât și în ambulatoriu și la domiciliul pacientului. A mai intervenit necesitatea de a realiza alarmarea în cazul apariției unor anomalii în traseul ECG, deci în funcționarea inimii. Prima măsură posibilă a fost încercarea de a determina automat ritmul cardiac (prin hardware) și realizarea alarmării în cazul depășirii unor limite prestabilite.

Progresele în domeniul tehnologiei semiconductoarelor au permis și progrese în realizarea acestor deziderate [2, 17]. Dezvoltarea rapidă a microprocesoarelor, a microcomputerelor a permis simplificarea și eficientizarea acțiunii de monitorizare și de determinare primară (prin software) a ritmului cardiac. Detecția software a complexelor QRS a fost aplicată pentru prima dată în anii 1970, dar în prezent necesită numeroase modificări pentru a fi cu adevărat eficientă. Totuși, pentru corectitudinea detecției și pentru asigurarea protecției pacientului monitorizat, această eficiență trebuie să fie cât mai înaltă.

Datorită creșterii posibilităților de procesare, următorul pas l-a constituit încercarea de a ajuta medicul în realizarea monitorizării și în stabilirea diagnosticului – realizarea unui sistem de analiză automată ECG. Ideea este de a realiza un diagnostic rapid și eficient, dar care apoi necesită o confirmare / validare din partea medicului, rolul lui fiind decizional.

Introducere. Electrocardiograma de repaus reprezintă investigația paraclinică neinvazivă utilizată pentru a înregistra ritmul cardiac și pentru diagnosticul celor mai multe afecțiuni cardiace. Interpretarea ei oferă informații cu implicații diagnostice, terapeutice și prognostice esențiale în special în managementul pacienților cu sindroame coronariene acute, tulburări de ritm sau de conducere, cu diselectrolitemii, cu anomalii electrice cu substrat genetic.

Geneza electrocardiogramei. Electrocardiograma reflectă activitatea electrică a inimii printr-o succesiune de unde și de segmente, având ca substrat procesele de depolarizare și de repolarizare miocardică.

În repaus, interiorul miocitului este electronegativ în raport cu exteriorul, diferența de potențial dintre interiorul și exteriorul celulei, cunoscută sub numele de potențial de repaus, fiind de aproximativ -90 mV. Distribuția inegală, precum și fluxul transmembranar al ionilor, sunt reglate de canalele ionice, structuri moleculare complexe localizate în membrana celulară. Un stimul electric determină activarea acestor canale, urmată de influxul ionilor pozitivi de sodiu și de calciu, de depolarizarea celulei și de apariția potențialului de acțiune. Ulterior, efluxul ionilor pozitivi de potasiu tinde să restabilească polaritatea membranei, inițiind procesul de repolarizare.

Diferențele de potențial existente la nivelul unei singure celule sau al unui mic grup de celule nu generează suficient curent pentru a putea fi înregistrate de electrozii plasați la suprafața corpului. Înscrierea traseului electrocardiografic este consecința activării majorității miocitelor atriale și, respectiv, ventriculare. Frontul electric, care poate fi reprezentat ca un vector, se deplasează dinspre celulele depolarizate încărcate pozitiv către cele aflate în repaus.

În miocardul normal, sensurile depolarizării și repolarizării sunt opuse, depolarizarea având loc de la subendocard către subepicard, repolarizarea având un sens invers, de la subepicard către subendocard. În mod convențional, sensul vectorului de depolarizare este de la negativ la pozitiv și atunci când vectorul se îndreaptă spre electrodul explorator va fi înregistrat de acesta ca o deflexiune pozitivă, iar dacă se îndepărtează de acesta – ca o deflexiune negativă [21].

Electrocardiograma standard în 12 derivații înregistrează diferențele de potențial, variabile pe parcursul unui ciclu cardiac, între zone prestabilite ale suprafeței corporale.

Derivația reprezintă un circuit alcătuit din doi electrozi plasați în contact cu pacientul și conectați la bornele unui electrocardiograf.

ECG standard este constituită din 12 derivații obținute prin plasarea a doi electrozi pe membrele superioare, doi electrozi pe membrele inferioare și șase în locații standard de pe piept: șase derivații ale membrelor (trei standard: DI, II, III, trei augmentate sau mărite: aVR, aVL, aVF) și șase derivații precordiale (VI-6).

Sistemul celor 12 derivații formează două planuri reciproc perpendiculare. Primul, cunoscut drept planul frontal, este constituit din cele șase derivații ale membrelor, iar cel de-al doilea, planul transversal, este format din derivațiile precordiale.

În mod clasic, derivațiile sunt descrise ca bipolare atunci când se folosesc doi electrozi activi (cele trei derivații standard ale membrelor) și unipolari sau monopolari atunci când un electrod este activ (explorator) și al doilea este indiferent (plasat la un potențial constant).

Calitatea înregistrării traseului ECG poate fi determinată de mai mulți factori:

- ce se referă la pacienți: tremor muscular, mișcări respiratorii, obezitate, boli pulmonare cronice;

- factori tehnici (se referă la operator sau la echipamentul folosit): plasarea incorectă a electrozilor, inversarea electrozilor, pregătirea insuficientă a tegumentului și contactul insuficient al acestuia cu electrozii, excesul de gel, dextrocardia (atunci când nu este cunoscută de operator).

Poziționarea electrozilor pe membre se face în mod obișnuit la nivelul încheieturii mâinilor și, respectiv, la nivelul gleznelor, cu pacientul în decubit dor-

sal. Plasarea electrozilor la nivelul brațelor și al gambelor reduce artefactele de mișcare, dar influențează amplitudinea și durata undelor ECG, impunând redefinirea criteriilor ECG de voltaj. O eroare des întâlnită este plasarea electrozilor precordiali VI și V2 în spațiile intercostale 2 și 3, ceea ce duce la o scădere a amplitudinii undei R inițiale în aceste derivații cu 0,1 mV pe interspațiu, progresie slabă a undei R și aspect sugestiv pentru infarctul anterior.

La pacienții cu boli pulmonare cronice obstructive, poziția joasă a diafragmei face ca electrozii V3 și V4 să fie situați de fapt deasupra ventriculului stâng, înregistrând astfel deflexiuni negative care simulează infarctul anterior. Plasarea electrozilor V5 și V6 în spațiul șase intercostal sau mai jos influențează amplitudinea undelor și diagnosticul hipertrofiei ventriculare stângi (HVS). De altfel, plasarea greșită a electrozilor este una dintre sursele importante de variabilitate în diagnosticul HVS bazat pe criterii de voltaj.

Utilizarea derivațiilor suplimentare drepte (V3R, V4R, V5R și V6R – în oglindă față de derivațiile precordiale standard) și extreme stângi (V7 – linia axilară posterioară, V8 – subscapular și V9 – paravertebral) – este recomandată în cazul pacienților cu infarct inferior sau posterior, contribuind în acest context la decizia terapeutică. Nu se recomandă utilizarea de rutină a derivațiilor suplimentare în afara sindroamelor coronariene acute.

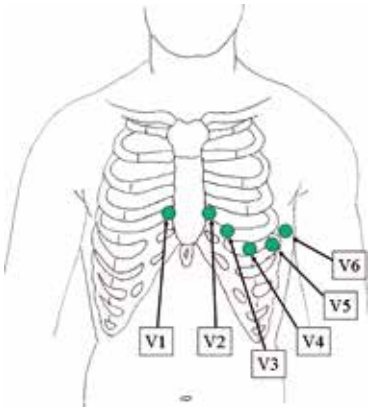
4.3. Efectuarea ECG cu 12 derivații

Derivațiile membrelor:

Roșu:	- braț drept
Galben:	- braț stâng
Verde:	- glezna stângă
Negru:	- glezna dreaptă

Amplasarea electrozilor precordiali (standard – stânga):

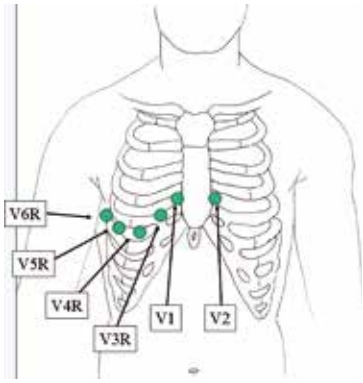
V1	- spațiul IV. intercostal drept **parasternal**
V2	- spațiul IV. intercostal stâng **parasternal**
V4	- spațiul V. intercostal pe linia **medioclaviculară** stângă
V3	- la **jumătatea** distanței dintre V2-V4
V5	- spațiul V. intercostal pe linia **axilară anterioară** stângă
V6	- spațiul V. intercostal pe linia **axilară medie** stângă



Amplasarea electrozilor precordiali – derivații drepte:

V1	- spațiul IV. intercostal drept **parasternal**
V2	- spațiul IV. intercostal stâng **parasternal**
V4R	- spațiul V. intercostal pe linia **medioclaviculară** dreaptă
V3R	- la **jumătatea** distanței dintre V2 – V4
V5R	- spațiul V. intercostal pe linia **axilară anterioară** dreaptă
V6R	- spațiul V. intercostal pe linia **axilară medie** dreaptă

*R= right



Reguli:

- ✓ Efectuarea ECG se va face cu pacientul în decubit dorsal.
- ✓ La amplasarea electrozilor precordiali respectați ordinea descrisă mai sus.
- ✓ Derivațiile membrelor vor fi amplasate simetric.
- ✓ Folosirea gelului la ECG mărește conductivitatea electrică, astfel vom obține o înregistrare ECG de mare fidelitate. Gelul se aplică direct pe tegument, nu pe suprafața de contact a ventuzelor, astfel evitând aspirarea gelului în para de cauciuc a ventuzelor.
- ✓ Cablurile nu se vor tensiona, conexiunea lor la ventuze va fi ferm strânsă.
- ✓ Se va nota pe ECG numele și prenumele pacientului, vârsta, genul, TA în momentul înregistrării ECG.

Indicațiile efectuării electrocardiogramei standard în 12 derivații în practică cardiologică
Indicațiile efectuării testului ECG de efort

I. ***Diagnosticul cardiopatiei ischemice:***

• Pacienți adulți (inclusiv cei cu bloc complet de ramură dreaptă sau cu subdenivelare de segment ST în repaus sub 1 mm) cu probabilitate pretest intermediară de cardiopatie ischemică apreciată pe baza genului, vârstei și simptomelor; pacienți cu angină vasospastică; Pacienți cu probabilitate pretest înaltă de cardiopatie ischemică apreciată pe baza genului, vârstei și a simptomelor; pacienți cu probabilitate pretest joasă de cardiopatie ischemică apreciată pe baza genului, vârstei și a simptomelor.

• Pacienți cu subdenivelare de segment ST în repaus sub 1 mm aflați sub tratament cu digoxină; pacienți cu criterii ECG de hipertrofie ventriculară stângă și subdenivelare de segment ST în repaus sub 1 mm; pacienți cu următoarele anomalii ECG:

– ritm de cardiostimulare
– sindrom de preexcitație (WPW)

– subdenivelare de segment ST mai mare de 1 mm
– bloc complet de ramură stângă

• Pacienți cu infarct miocardic documentat sau coronarografie care arată leziuni coronariene semnificative cu un diagnostic cert de cardiopatie ischemică.

II. ***Evaluarea riscului și prognosticului pacienților cu simptome sau cu istoric cunoscut de cardiopatie ischemică.***

Evaluarea inițială a pacienților cu suspiciune sau cu cardiopatie ischemică cunoscută (inclusiv cei cu bloc complet de ramură dreaptă, sau subdenivelare de segment ST în repaus sub 1 mm):

• Pacienți cu suspiciune sau cu diagnostic cert de cardiopatie ischemică care au suferit o modificare semnificativă a statutului clinic.

• Pacienți cu angină instabilă cu risc scăzut aflați la 8-12 ore de la prezentare, care nu au repetat angina și nu prezintă fenomene de insuficiență cardiacă.

• Pacienți cu angină instabilă cu risc intermediar, aflați la 2-3 zile de la prezentare, care nu au repetat angina și nu prezintă fenomene de insuficiență cardiacă.

• Pacienți cu angină instabilă cu risc intermediar cu markeri de necroză miocardică negativi și ECG fără modificări semnificative la evaluarea inițială, care la 6-12 ore de la debutul simptomelor nu prezintă creșterea markerilor de necroză miocardică sau alte semne de ischemie miocardică pe parcursul observației [12, 25].

• Pacienți cu următoarele modificări pe ECG de repaus:
– ritm de cardiostimulare
– sindrom de preexcitație (WPW)
– subdenivelare de segment ST mai mare de 1 mm pe ECG de repaus
– bloc complet de ramură stângă sau orice tulburare de conducere intraventriculară cu durata QRS de peste 120 ms
– pacienți cu evoluție clinică stabilă monitorizați în scopul ghidării tratamentului
– pacienți cu comorbidități severe posibil amenințătoare de viață și/sau candidați pentru revascularizare
– pacienți cu angină instabilă cu risc înalt.

III. ***Evaluarea pacienților postinfarct miocardic:***
– Înaintea externării, pentru evaluarea prognostică: prescrierea regimului de efort, evaluarea tratamentului (submaximal la patru-șase zile).
– Precoce, după externare, pentru evaluarea prognostică: prescrierea regimului de efort, evaluarea tratamentului și a recuperării cardiovasculare, dacă testul de efort nu s-a efectuat înaintea externării (limitat de simptom la 14-21 de zile).

  - Tardiv, după externare, pentru evaluarea prognostică: prescrierea regimului de efort, evaluarea tratamentului și a recuperării cardiovasculare, dacă testul efectuat precoce a fost submaximal (limitat de simptom la 3-6 săptămâni).
- ✓ După externare, pentru consiliere în legătură cu nivelul de activitate fizică permis sau ca parte a programului de recuperare la pacienții supuși unei proceduri de revascularizare.
- ✓ Pacienți cu următoarele modificări pe ECG de repaus:
  - ritm de cardiostimulare
  - sindrom de preexcitație (WPW)
  - subdenivelare de segment ST mai mare de l mm pe ECG de repaus
  - bloc complet de ramură stângă sau orice tulburare de conducere intraventriculară cu durata QRS de peste 120 ms
  - hipetrofie ventriculară stângă
  - tratament cu digoxină
  - monitorizarea periodică a pacienților care continuă să participe la programe de recuperare
  - Pacienți cu comorbidități severe posibil amenințătoare de viață și/sau candidați pentru revascularizare

Evaluarea pacienților cu infarct miocardic acut și cu insuficiență cardiacă decompensată, aritmii cardiace sau cu alte afecțiuni care le limitează capacitatea de efort

Evaluarea acestor pacienți se face anterior externării în cazul pacienților care au fost deja revascularizați sau selectați pentru proceduri de revascularizare. Deși un test de stres ar putea fi util înainte sau după coronarografie pentru evaluarea sau identificarea ischemiei în teritoriul de distribuție al arterelor coronare cu leziuni la limita semnificației, sunt recomandate testele imagistice de stres.

Electrocardiograma cu medierea semnalului permite analiza porțiunii terminale a undei P și a complexului QRS cu identificarea semnalelor de amplitudine joasă (1-25 uV) și frecvență înaltă – potențiale tardive atriale și ventriculare (PTV), care nu pot fi detectate pe electrocardiograma de suprafață obișnuită.

Mecanismul de apariție al PTV constă în fragmentarea depolarizării prin întârzierea anumitor zone din miocard, secundară heterogenității structurale induse de ischemie, de fibroză, de cicatrici postoperatorii etc.

Importanța clinică a decelării PTV se bazează pe faptul că prezența lor furnizează durata complexului QRS filtrat (QRSd) > 114-120 ms:

- Root-Mean-Square voltage of terminal 40 ms (RMS 40) <20uV
- Low-Amplitude Signal duration (LAS) > 39 ms

Electrocardiograma nu este recomandată pacienților cu cardiopatie ischemică și tahicardie ventriculară susținută (TVS) documentate sau pentru stratificarea riscului de TVS la pacienți fără boală cardiacă documentată.

Monitorizarea ECG ambulatorie este utilizată în practica clinică cardiologică pentru decelarea, documentarea și caracterizarea anomaliilor electrice cardiace survenite în cursul activităților zilnice obișnuite.

Există două tipuri de dispozitive pentru monitorizarea ambulatorie a ECG:

- dispozitive care permit înregistrarea continuă a traseului ECG pe parcursul a 24 sau 48 de ore, utile pentru surprinderea simptomelor și a modificărilor ECG care au probabilitate mare de apariție în acest interval de timp;
- dispozitive care permit o înregistrare de tip intermitent, pe perioade lungi de timp (săptămâni, luni), utile în cazul evenimentelor sporadice.

Selectarea tipului de dispozitiv se face individualizat, în funcție de specificul clinic al fiecărui pacient.

Monitorizarea ECG continuă este utilă în cazul pacienților simptomatici prin sincope, care nu ar putea activa în timp util un dispozitiv cu înregistrare de tip intermitent sau în cazul pacienților cu simptome care survin zilnic sau aproape zilnic (episoade recurente de palpitații).

Monitorizarea ECG intermitentă este recomandată pacienților cu simptome sporadice sau de foarte scurtă durată, capabili să activeze dispozitivul astfel încât să stocheze în memoria acestuia traseul ECG imediat premergător episodului simptomatic.

Indicațiile monitorizării electrocardiografice ambulatorii

1. Evaluarea pacienților cu simptome posibil legate de tulburări de ritm:
   - pacienți cu sincopă, presincopă și amețeală de cauză neexplicată
   - pacienți cu episoade recurente de palpitații de cauză neexplicată
   - pacienți cu episoade de dispnee, de durere toracică sau de fatigabilitate de cauză neexplicată
   - pacienți cu evenimente neurologice la care se suspectează episoade de fibrilație atrială sau flutter atrial
   - pacienți cu sincopă, cu presincopă, cu amețeală sau cu palpitații pentru care s-a identificat o cauză nonaritmică și la care simptomele persistă în pofida tratamentului acestei cauze
2. Evaluarea riscului de evenimente adverse cardiovasculare la pacienți fără simptome sugestive pentru tulburări de ritm:
   - pacienți post-IM cu disfuncție de VS (FEVS<40%)
   - pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă
   - pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică
3. Indicații de măsurare a variabilității ritmului cardiac pentru evaluarea riscului de evenimente adverse cardiovasculare la pacienți fără simptome sugestive pentru tulburări de ritm:

- pacienți post IM cu disfuncție de VS
- pacienți cu ICC
- pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică
- evaluarea eficacității terapiei antiaritmice
- evaluarea răspunsului la terapia antiaritmică la pacienții cu episoade aritmice reproductibile și suficient de frecvente pentru a permite analiza
- evaluarea efectelor proaritmice ale tratamentului antiaritmic la pacienții cu risc crescut
- evaluarea controlului frecvenței cardiace în cazul pacienților cu fibrilație atrială, documentarea episoadelor aritmice nesusținute recurente sau asimptomatice sub tratament la pacienții ambulatori

4. Evaluarea funcției cardiostimulatorului sau defibrilatorului implantului:
   - evaluarea pacienților cu episoade frecvente de palpitații, sincopă sau presincopă pentru evaluarea funcției
   - evaluarea cardiostimulatorului și excluderea inhibării acestuia prin miopotențiale, excluderea tahicardiei induse de pacemaker, asistarea programării unor caracteristici complexe ca adaptarea la frecvența și switch mode (modul de comutare) automat
   - evaluarea pacienților cu suspiciune de malfuncție de pacemaker la care interogarea dispozitivului nu a permis precizarea diagnosticului
   - evaluarea răspunsului la terapia farmacologică adjuvantă la pacienții purtători de cardiodefibrilator implantabil
   - evaluarea funcției cardiostimulatorului imediat după implantare ca alternativă la monitorizarea continuă de tip telemetrie
   - evaluarea frecvenței aritmiilor supraventriculare la pacienții cu defibrilator implantabil
5. Monitorizarea ischemiei miocardice:
   - pacienți cu suspiciunea de angină instabilă (Prinzmetal)
   - evaluarea pacienților cu durere toracică care nu pot fi supuși testelor de efort
   - evaluarea preoperatorie pentru chirurgie vasculară în cazul pacienților care nu pot fi supuși testelor de efort
   - pacienți cu cardiopatie ischemică cunoscută și dureri toracice atipice. Testul ECG de efort este explorarea cea mai utilizată în scop diagnostic și/sau pentru stratificarea riscului la pacienții cu angină stabilă, cu angină instabilă stabilizată terapeutic, la pacienții postinfarct sau postrevascularizare miocardică.

Testul de efort se realizează prin monitorizarea ECG pacientului în timpul mersului pe bicicletă sau pe covor rulant și poate fi maximal (presupune atingerea unei frecvențe cardiace egală cu 220 – vârsta pacientului) sau submaximal

(până la 85% din frecvența cardiacă maximală). Electrocardiograma se monitorizează înainte, în timpul și după încetarea efortului (perioada de recuperare), urmărindu-se simptomele (angină, dispnee, oboseală), semnele (creșterea sau scăderea TA, modificările pulsului) și modificările electrocardiografice sugestive pentru ischemie sau aritmii.

Cea mai utilizată definiție pentru un rezultat pozitiv la interpretarea testului ECG de efort este subdenivelarea orizontală sau oblică descendentă > 1 mm sau supradenivelare > 1 mm a segmentului ST, persistentă 60-80 ms de la sfârșitul complexului QRS [16]. Alte criterii de pozitivitate ale testului ECG de efort, mai puțin folosite sau controversate, sunt reprezentate de [18]:

- gradul devierii segmentului ST de la linia izoelectrică în relație cu creșterea frecvenței cardiace (evaluat manual sau computerizat)
- inversarea undei U la efort chiar în absența unui răspuns anormal al segmentului ST
- creșterea magnitudinii undei U la efort în derivațiile precordiale (> 0,05 mV) (sugestivă pentru ischemie în teritoriul de distribuție al arterei circumflexe sau coronarei drepte)
- creșterea amplitudinii undei R (> 2 mm) imediat postefort la pacienții cu boală multivasculară
- scăderea amplitudinii undei Q în derivația V5, sugestivă pentru afectarea arterei descendente anterioare, de obicei în contextul afectării multivasculare
- creșterea duratei undei P
- modificări tranzitorii ale axului complexului QRS sau alte tulburări de conducere intraventriculară
- alungirea segmentului QT.

Anumite modificări survenite în timpul testului ECG de efort, mai ales în asociere, au valoare prognostică pentru leziune de trunchi comun sau pentru boală severă multivasculară. Dintre acestea trebuie menționate: subdenivelarea de segment ST de peste 2 mm, subdenivelarea descendentă de segment ST, un răspuns pozitiv precoce (stadiile Bruce 1 și 2), persistența subdenivelării de segment ST peste 6 minute în perioada de recuperare, subdenivelarea de segment ST în cinci sau mai multe derivații și hipotensiunea la efort [18].

Contraindicațiile absolute ale testului ECG de efort sunt reprezentate de: infarctul miocardic acut (primele două zile de la debut), angina instabilă cu risc crescut, aritmiile cardiace necontrolate simptomatice sau care evoluează cu instabilitate hemodinamică, stenoza aortică strânsă, simptomatică, insuficiența cardiacă decompensată, embolia pulmonară acută sau infarctul pulmonar, miocardita sau pericardita acută, disecția acută de aortă.

Există și *contraindicații relative*: stenoza de trunchi comun coronarian, stenoze valvulare de severitate medie, dezechilibre electrolitice, hipertensiunea

arterială severă necontrolată (sistolică peste 200 mmHg și diastolică peste 110 mmHg), tahi- sau bradiaritmii, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă sau alte afecțiuni care determină obstrucție la golirea ventriculului stâng, afecțiuni fizice sau psihice care nu permit efortul, blocul atrioventricular de grad înalt.

Oprirea testului ECG de efort se face în cazul scăderii tensiunii arteriale sistolice cu peste 10 mmHg față de valoarea inițială în pofida creșterii pragului de efort atunci când se asociază și cu alte semne de ischemie, în cazul apariției anginei moderată/severă, simptomelor de tip amețeală, ataxie sau presincopă, a semnelor de hipoperfuzie (cianoză sau paloare).

Alte situații care impun oprirea imediată a testului ECG de efort sunt reprezentate de dificultățile tehnice de monitorizare ECG sau a tensiunii arteriale, de apariția tahicardiei ventriculare susținute sau a supradenivelării de segment ST>1 mm în derivații fără undă Q diagnostică (altele decât aVR și VI).

Electrocardiograma își păstrează locul și importanța, în contextul dezvoltării celorlalte tehnici de investigare, ea fiind adesea un factor-cheie în decizia clinică.

Electrocardiograma cu medierea semnalului

Acest tip de electrocardiogramă permite analiza porțiunii terminale a undei P și a complexului QRS cu detectarea semnalelor de amplitudine joasă (1-25 mkV) și frecvența înaltă – potențiale tardive atriale și ventriculare (PTV) – care nu pot fi detectate pe electrocardiograma de suprafață obișnuită.

Mecanismul de apariție al PTV constă în fragmentarea depolarizării prin întârzierea anumitor zone din miocard, secundară heterogenității structurale induse de ischemie, de fibroză, de cicatrici postoperatorii etc.

Principiul ECG cu mediere de semnal constă în analizarea și medierea unui număr mare de complexe QRS succesive, cu aceeași morfologie și în eliminarea artefactelor („zgomot de fond") care nu se sincronizează cu complexele QRS.

Conversia analog numeric necesită o frecvență mai mare sau egală cu dublul frecvenței maxime a semnalului. Frecvența de eșantionare depinde de spectrul maxim al semnalului urmărit, ceea ce înseamnă un minim de aproximativ *100 Hz* (pentru monitorizare). Frecvența maximă de eșantionare nu depășește, în general, *2000 Hz* (electrocardiografie). Un exemplu de frecvență de eșantionare mai mare, util pentru păstrarea aspectului ascuțit al impulsului dat de un pacemaker, este *8000 Hz*. Pentru analiza automată a ECG, o frecvență de eșantionare de *2000 Hz* este arhisuficientă.

4.4. Detecția QRS

Introducere

Ciclul cardiac începe cu apariția undei P (depolarizarea atrială). Această undă are amplitudini mici, comparativ cu celelalte, ceea ce face destul de dificilă folosirea ei pentru delimitarea ciclului.

Complexul QRS reprezintă activitatea electrică cardiacă în timpul contracției ventriculare și constituie forma de undă semnificativă din cadrul ciclului cardiac, deoarece are caracteristici particulare, mai ușor de evidențiat și de localizat temporal. Un prim criteriu de detecție a complexului QRS, de fapt a undei R, îl constituie amplitudinea mare a acesteia. De aceea, o primă variantă ar fi determinarea unui maxim local al amplitudinii semnalului. Acest criteriu nu este eficient, deoarece există 72 de cazuri unde T are amplitudine mare (comparabilă cu cea a undei R), respectiv de semnale zgomotoase. De aceea, un al doilea criteriu de detecție a undei R îl constituie viteza mare de variație a semnalului. Aceasta înseamnă determinarea maximului local al primei derivate a semnalului.

Aceste două criterii (amplitudine și viteză de variație mari) au fost utilizate inițial în încercările de:

- ✓ delimitare a ciclurilor cardiac;
- ✓ determinare a ritmului cardiac;
- ✓ stabilire și utilizare a claselor (tipurilor) de cicluri cardiace, normale sau patologice;
- ✓ alcătuire de algoritmi de compresiune ECG.

Între timp au fost dezvoltate alte modalități de abordare. În continuare sunt prezentate diverse metode de detecție a QRS, bazate în principal pe studiul a două articole de sinteză și a altor articole care tratează aceeași tematică.

Clasificarea metodelor de detecție a ECG

Conform KHO-02, în cazul metodelor de detecție a ECG bazate pe derivarea semnalului și pe filtre digitale, se consideră că spectrul de frecvență al complexului QRS ocupă cu aproximație spectrul *10 Hz ... 25 Hz*, ceea ce este suficient pentru detecția complexului. De aceea, aproape toți algoritmii de detecție software fac o filtrare anterioară a semnalului ECG, pentru a atenua componentele nedorite ale semnalului (undele P și T, influența respirației, a activității musculare de ansamblu, mișcarea pacientului, zgomotul generat de rețeaua de alimentare).

Aceasta impune utilizarea unui filtru trece-bandă cu frecvențe de tăiere trece-jos de *10 Hz*, respectiv trecere-sus de *25 Hz*. Mulți algoritmi folosesc o combinație de filtrare separată trece-sus, respectiv trece-jos. Alți algoritmi folosesc doar filtrarea trece-sus. Semnalul filtrat este folosit pentru a genera un **semnal caracteristic** (*feature signal*) în care apariția unui complex QRS este detectată prin compararea caracteristicii cu praguri fixe sau adaptive.

Contribuții la tehnicile de prelucrare a semnalului electrocardiografic. Aproape toți algoritmii au nevoie de alte reguli de decizie, de obicei, stabilite empiric, pentru reducerea numărului de detecții false.

Nu am respectat întru totul clasificarea propusă, deoarece, la un moment dat, metodele sintactice au părut o soluție foarte bună:

- ✓ metode de detecție bazate pe derivarea semnalului (*signal derivatives*);
- ✓ metode de detecție bazate pe filtre digitale (*digital filters*);
- ✓ metode de detecție bazate pe undișoare (*wavelets*);
- ✓ metode de detecție bazate pe rețele neuronale (neural networks);
- ✓ metode sintactice (*syntactic methods*).

Alte abordări:

- ✓ detecție pe bază de filtre adaptive (*adaptive filters*);
- ✓ detecție pe bază de modele „Hidden Markov";
- ✓ detecție pe bază de morfologie matematică (*mathematical morphology*);
- ✓ detecție pe bază de filtre adaptate (*matched filters*);
- ✓ detecție pe bază de transformare a lungimii și a distanței (*length and energy transforms*);
- ✓ detecție pe bază de estimare a MAP (*maximum a posteriori estimation*);
- ✓ detecție pe bază de treceri prin zero (*zero-crossing*);
- ✓ algoritmi genetici (*genetic algorithms*);
- ✓ algoritmi bazați pe transformarea Hilbert (*Hilbert transform*).

În continuare, pe baza acestei clasificări, se face o prezentare a principiilor utilizate de aceste metode, deși există o multitudine de alte abordări.

Metode de detecție bazate pe derivarea semnalului

Algoritmii mai vechi folosesc doar filtrarea trece-sus a semnalului, realizată ca un derivator al semnalului original, ceea ce permite utilizarea vitezei de variație a QRS pentru detecție.

Contribuții la tehnicile de prelucrare a semnalului electrocardiografic

Detecția undei R se face comparând semnalul caracteristic cu un nivel de referință, determinat de cel al semnalului curent sau de ultimul vârf detectat anterior. De exemplu, pentru caracteristica din ecuație se propune nivelul: $Ax = (0{,}3...0{,}4) \max [x]$, unde maximul este determinat online sau din segmentul de semnal curent.

Detecția vârfului R necesită aplicarea ulterioară a unor reguli de decizie suplimentare, pentru a reduce numărul de detecții false.

Monitorizarea ECG ambulatorie

Există două tipuri de dispozitive pentru monitorizarea ambulatorie a ECG:

- dispozitive care permit înregistrarea continuă a traseului ECG pe parcursul a 24 sau 48 de ore, utile pentru surprinderea simptomelor și a modificărilor ECG care au probabilitate mare de apariție în acest interval de timp;
- dispozitive care permit o înregistrare de tip intermitent, pe perioade lungi de timp (săptămâni, luni), utile în cazul evenimentelor sporadice.

Monitorizarea ECG continuă este în mod deosebit utilă în cazul pacienților simptomatici prin sincope, care nu ar putea activa în timp util un dispozitiv cu

înregistrare de tip intermitent sau în cazul pacienților cu simptome ce survin zilnic ori aproape zilnic (episoade recurente de palpitații).

Monitorul Holter este un dispozitiv care înregistrează în mod continuu ritmul inimii în timpul activităților de zi cu zi, de obicei, pe o perioadă de 24 de ore. Mai este numit și **„electrocardiogramă ambulatorie"**, identică cu cea clasică, cu excepția faptului că este mobilă – pacientul o poartă cu el. Monitorul Holter înregistrează ritmul inimii prin intermediul unor electrozi plasați pe piept. Electrozii sunt senzori mici cu folie adezivă, conectați prin fire de un monitor. Monitorizarea Holter ECG vă ajută să aflați cum răspunde inima dumneavoastră la activitatea normală sau la folosirea anumitor medicamente.

Mod de efectuare. Electrozii sunt atașați cu fire de un monitor portabil cu baterii. Monitorul este purtat într-o husă, care poate fi prinsă pe o curea în jurul taliei, pe umăr sau după gât. În timp ce pacientul poartă monitorul Holter, el continuă să desfășoare activitățile obișnuite. Totodată, el trebuie sa poarte un jurnal, în care este necesar să noteze activitățile efectuate, medicamentele folosite și simptomele apărute în timpul purtării monitorului.

4.5. Testul ECG de efort

Testul ECG de efort este metoda cea mai utilizată în scop diagnostic și/sau pentru stratificarea riscului la pacienții cu angină stabilă, angină instabilă stabilizată terapeutic, la pacienții postinfarct sau postrevascularizare miocardică.

Proba de efort caută să precizeze, în timpul unui efort fizic, comportamentul principalelor variabile hemodinamice, frecvența cardiacă și presiunea arterială, și să detecteze existența unor simptome anormale (dureri toracice, stări de rău, palpitații) sau a unor anomalii electrocardiografice (tulburări de ritm sau tulburări de repolarizare ventriculară în faza de recuperare electrică), evidențiind o insuficiență coronariană.

Mod de efectuare

O electrocardiogramă este practicată mai întâi în poziție șezând. Cu electrozii plasați la locurile cuvenite, pacientul efectuează un efort fizic pe o bicicletă ergometrică sau pe un covor rulant. Desfășurarea testului de efort este programată în funcție de bolnav și de informațiile dorite și obținute, prin creșterea rezistenței aplicate la pedala bicicletei sau prin accelerarea vitezei de acționare a covorului rulant și/sau a măririi pantei sale. În cursul probei, frecvența cardiacă, presiunea arterială și electrocardiograma sunt înregistrate în fiecare minut în mod sistematic, ori atunci când intervine un simptom, apoi în fiecare minut în timpul fazei de recuperare a efortului (aproximativ 6 min.) sau până la dispariția simptomului. Deși total lipsită de pericol în majoritatea cazurilor, proba de efort este practicată de către un medic specializat, care dispune de un defibrilator și de un material de reanimare cardiorespiratorie adaptat.

Rezultate. Proba de efort permite cuantificarea nivelului de efort care face să apară semne de ischemie miocardică, de angor sau alte modificări electrocardiografice. Existența, la efort, a diferitor tulburări ale ritmului cardiac sau evoluția valorilor presiunii arteriale a unui pacient hipertensiv pot fi precizate.

Contraindicații absolute ale testului ECG de efort sunt:

- infarctul miocardic acut (primele două zile de la debut);
- angina instabilă cu risc crescut;
- aritmiile cardiace necontrolate simptomatice sau care evoluează cu instabilitate hemodinamică;
- stenoza aortică strânsă, simptomatică;
- insuficiența cardiacă decompensată;
- embolia pulmonară acută sau infarctul pulmonar;
- miocardita sau pericardita acută;
- disecția acută de aortă.

Există și contraindicații relative:

- stenoza de trunchi comun coronarian;
- stenoze valvulare de severitate medie;
- dezechilibre electrolitice;
- hipertensiunea arterială severă necontrolată (sistolică peste 200 mm Hg și diastolică peste 110 mm Hg);
- tahi- sau bradiaritmii;
- cardiomiopatia hipertrofică obstructivă sau alte afecțiuni care determină obstrucție la golirea ventriculului stâng;
- afecțiuni fizice sau psihice care nu permit efortul;
- blocul atrioventricular de grad înalt.

Oprirea testului ECG de efort se face în cazul:

- scăderii tensiunii arteriale sistolice cu peste 10 mm Hg față de valoarea inițială în pofida creșterii pragului de efort atunci când se asociază și cu alte semne de ischemie;
- în cazul apariției anginei moderate / severe;
- când apar simptome de tip amețeală, ataxie sau presincopă;
- manifestarea semnelor de hipoperfuzie (cianoză sau paloare).

4.6. Testul de înclinare (cu masă înclinată)

Testul de înclinare reprezintă un test destul de simplu, care poate să detecteze cauzele pierderilor de cunoștință. Testul presupune ca un pacient să fie așezat pe o masă care, ulterior, se va înclina în sus. Inițial, masa va fi în poziție orizontală, după care se va înclina la aproximativ 60-70°. Pe parcursul acestui test, pacientului i se vor monitoriza pulsul, tensiunea arterială și simptomele prezente.

Testul a fost creat în vederea identificării uneia dintre cele mai frecvente cauze ale amețelii și ale leșinului – sincopa reflexă considerată ca imposibilitatea sistemului nervos autonom (parte a sistemului nervos care controlează toate activitățile vitale ce sunt involuntare, cum sunt bătăile inimii) de a reacționa normal în cazul apariției unor modificări bruște. Când o persoană stă în picioare, o anumită cantitate de sânge se va scurge în extremitățile inferioare. În cazul în care sistemele adaptive ale corpului nu ar interveni, presiunea arterială ar scădea. În mod normal, organismul va compensa acest lucru prin faptul că va trimite niște semnale până la nivelul inimii pentru ca aceasta să poată bate mai tare, iar vasele de sânge să se poată contracta. Mecanismele acestea, în totalitatea lor, vor contracara scăderea tensiunii arteriale. În cazul în care ele nu au loc sau în cazul în care au loc mult prea încet, se va manifesta hipotensiunea posturală.

Testul necesită o anumită pregătire. Este preferabil ca pacientul să întrerupă tratamentele care implică anumite medicamente și să postească. La fel, pacientul va fi rugat să golească vezica urinară și intestinul gros înainte de test [7, 25].

Mod de efectuare. După ce este rugat să stea întins pe o masă, pacientul va fi legat de aceasta cu ajutorul unor centuri, după care masa este ridicată la 60-70°, pentru o perioadă de 20-60 min. În lipsa reproducerii simptomelor, la sfârșitul testului poate fi administrată o doză mică de nitroglicerină oral. Pe parcursul acestui test, se vor ține sub observație pulsul, tensiunea arterială și simptomele care pot apărea. Testul nu este unul dureros, dar, pe parcursul acestuia, pacienții pot să manifeste următoarele: transpirație, greață, amețeli, leșin. Toate aceste simptome vor fi înregistrate în timp ce se efectuează testul, contribuind la diagnosticarea cauzei unui anumit episod de leșin sau în cazul amețelilor.

Riscuri. Pe parcursul efectuării testului cu masă înclinată nu există nici un risc major.

Rezultate. Testul cu masă înclinată are capacitatea de a confirma diagnosticul de sincopă reflexă. Există multe măsuri care sunt eficiente și tratează cu succes această afecțiune, conducând la eradicarea sau la diminuarea simptomelor.

4.7. Radiografia toracică

Radiografia toracică permite evaluarea cordului și a cavităților sale, oferă date despre circulația pulmonară și aorta toracică, precum și despre potențialele afecțiuni pulmonare asociate, cu un cost redus, fiind ușor accesibilă și repetabilă, permițând astfel monitorizarea afecțiunilor cardiace și a tratamentului. Radiografia toracică este importantă în monitorizarea postoperatorie a pacienților și a celor cu diverse dispozitive cardiovasculare implantate.

Principiul metodei

Radiația Roentgen este elaborată sub forma unui flux energetic fotonic pe suprafața anodului tubului radiogen. Ea are proprietăți de a fi absorbită de corpul

de radiografiat (radiație absorbită), de a fi împrăștiată (radiație secundară) și de a impresiona emulsia fotosensibilă a filmului radiografie (radiație reziduală) [3].

Radiografia este tehnica imagistică cu ajutorul căreia fasciculul de radiație Roentgen reziduală, care conține informația cu privire la structura corpului traversat, este obiectivat pe un mediu sensibil fotografic (radiografie analogică) [4]. Compunerea cu ajutorul computerului a imaginii radiologice din pixeli, care însumează valoric densitățile din perimetrul lui, realizează o radiografie digitală.

Tehnici și incidențe de investigație radiologică a cordului și a vaselor mari

Tehnicile de investigație radiologică a cordului și a vaselor mari includ:

– radiografia efectuată în incidențe standard (incidența postero-anterioară și radiografia de profil stâng cu sau fără esofagul opacifiat cu pastă baritată) și incidențe speciale (incidențele oblic-anterioară dreaptă și oblic-anterioară stângă);
– fluoroscopia.

În practică, în cele mai multe cazuri, radiografiile în incidență postero-anterioară și profilul stâng sunt suficiente pentru a permite aprecierea cavităților cordului și a vaselor mari [5].

Radiografia în incidență postero-anterioară (PA). Este o radiografie care se realizează la o distanță de film radiografic-tub Roentgen de 1,5-2 m (teleradiografie) pentru a reduce efectul de mărire a siluetei cardiace secundar efectului de proiecție conică. Cu cât un organ este mai departe de film și mai aproape de sursa de radiații, imaginea lui radiologică este mai mare, se efectuează radiografia în incidență postero-anterioară, respectiv profilul stâng (cordul trebuie să fie mai aproape de film).

Elementele anatomice ale opacității cardiovasculare, care se urmăresc pe o radiografie toracică în incidența PA, sunt:

- conturul marginii drepte a opacității cardiovasculare;
- unghiul cardiofrenic drept între opacitatea cordului și hemidiafragma dreaptă;
- vena cavă inferioară vizualizată uneori ca o bandă opacă la nivelul unghiului cardiofrenic drept;
- atriul drept care formează arcul inferior drept al cordului;
- limita dreaptă a pediculului vascular (arcul superior drept) este formată în general de vena cavă superioară, continuată cu trunchiul venos brahiocefalic drept. Imediat, anterior și medial de vena cavă superioară, se află aorta ascendentă care formează arcul superior drept atunci când este dilatată și depășește vena cavă superioară.

Conturul marginii stângi a opacității cardiovasculare:
- unghiul cardiofrenic stâng între opacitatea cordului și hemidiafragma stângă;
- ventriculul stâng care formează arcul inferior stâng. La nivelul apexului cardiac se găsește un panicul adipos de formă triunghiulară, cu opacitatea inferioară celei a cordului;
- golful cardiac (arcul mijlociu stâng) are aspect concav sau rectiliniu și este format în 2/3 superioare de trunchiul arterei pulmonare și în 1/3 inferioară de urechiușa stângă;
- butonul aortic formează arcul superior stâng și reprezintă proiecția regiunii distale, orizontale a crosei, la trecerea ei spre descendentă;
- artera subclaviculară stângă.

Radiografia în incidență latero-laterală stângă (profil stâng). Marginea anterioară a opacității cardiovasculare este formată din:
- unghiul cardiofrenic anterior;
- proiecția marginii anterioare a ventriculului drept care vine în contact cu peretele toracic anterior la nivelul apendicelui xifoid;
- marginea anterioară a arterei pulmonare;
- conturul anterior al aortei ascendente.

Marginea posterioară a opacității cardiovasculare este formată din:
- opacitatea venei cave inferioare (triunghiul venei cave inferioare) vizibilă la nivelul unghiului format între hemidiafragmă și conturul posterior al cordului;
- ventriculul stâng;
- atriul stâng, cranial de ventriculul stâng.

Posterior de opacitatea cardiovasculară până la marginea anterioară a corpilor vertebrali toracali se descrie spațiul retrocardiac.

Aorta descendentă nu este în mod obișnuit vizibilă la persoanele normale. Creșterea opacității aortei la vârstnici face ca aceasta să poată fi văzută. Esofagul este situat imediat posterior de atriul stâng și poate fi vizualizat doar opacifiat cu substanță de contrast. Incidența de profil stâng cu esofagul opacifiat cu pastă baritată este foarte utilă pentru aprecierea gradului de mărire a atriului stâng.

Radiografia în incidența oblic-anterioară dreaptă (OAD) de 45° sau de 60°. Marginea anterioară a opacității cardiovasculare este formată din ventriculul stâng pe o întindere mică:
- ventriculul drept pe o întindere mare;
- artera pulmonară;
- aorta ascendentă.

Marginea posterioară (arcul posterior) este alcătuită pe aproape toată întinderea de atriul drept. Atriul stâng devine vizibil la 60°.

Radiografia în incidență oblic-anterioară stângă (OAS). Marginea anterioară este formată din ventriculul drept și atriul drept care formează un arc unic și limita anterioară a aortei ascendente. Marginea posterioară este dată de vena cavă inferioară și ventriculul stâng, și atriul stâng separate printr-o depresiune de obicei vizibilă. Incidența OAS permite vizualizarea întregii aorte, este utilă în special pentru aprecierea măririi ventriculului stâng.

Radiografia în incidență antero-posterioară (AP) și în poziție decubit dorsal se realizează la pacienți a căror stare de sănătate nu permite efectuarea unei radiografii în incidență standard. În această situație, distanța film radiografic-tub Rontgen este sub 1,5-2 m, opacitatea cardiacă fiind mărită. În general, opacitatea cardiovasculară este mai largă și mai scurtă, segmentația arcurilor fiind mai puțin vizibilă și golful cardiac mai puțin individualizat. Pediculul vascular este lărgit și butonul aortic situat mai sus, aproape de extremitatea claviculară stângă. Transparența pulmonară este scăzută.

Radiografia la pat se efectuează în incidență antero-posterioară, cu pacientul în decubit dorsal sau în poziție semișezândă. Se utilizează în cazul pacienților netransportabili.

Fluoroscopia este o investigație radiologică mult mai iradiantă decât radiografia. Este în special indicată pentru aprecierea funcționării protezelor valvulare vechi, detectării calcificărilor coronariene, valvulare și pericardice, identificării fracturii de pacemaker. Fiind un examen în dinamică, este util pentru aprecierea mobilității diafragmei, a pulsațiilor opacităților cardiovasculare și pentru disocierea unor opacități.

Mărirea cavităților cordului și a vaselor mari

Expresie radiologică are doar dilatația cavităților cordului, hipertrofia este puțin sau deloc exprimată radiografic.

Mărirea de volum a atriului stâng. Atriul stâng este cea mai cranială și posterioară cavitate a cordului și se proiectează pe incidența de față în mijlocul opacității cardiace. Posterior are raporturi cu esofagul.

La această metodă de radiografie mărirea se produce în următoarele sensuri:

- spre dreapta – în funcție de dimensiunea atriului stâng, se pot evidenția următoarele aspecte radiologice:
  - ✓ dublu contur concentric al arcului inferior drept
  - ✓ dublu contur excentric (contur biarcuat) al arcului inferior drept
- marginal aproape pe toată întinderea arcului inferior drept. În acest caz, diferențierea celor două atrii se face ținând cont de faptul că AS mărit nu atinge diafragma decât în cazuri excepționale, atunci când are dimensiuni anevrismale.

Diametrul transvers al atriului stâng mărit, măsurat între conturul său drept și bronhia principală stângă, este mai mare de 7 cm.

- spre stânga – determină bombarea urechiușei stângi, vizualizată ca un arc suplimentar la nivelul 1/3 inferioare a arcului mijlociu stâng;
- în sens cranial – determină creșterea unghiului de bifurcație al traheii, în special pe seama orizontalizării bronhiei primitive stângi.

Radiografia de profil stâng cu esofagul opacifiat cu pastă baritată

Aprecierea gradului de mărire posterioară a atriului stâng se face în raport cu esofagul și corpii vertebrali toracali astfel:

- amprenta atriului stâng pe esofag
- împingerea posterioară a esofagului, fără depășirea marginii anterioare a corpilor vertebrali
- împingerea posterioară a esofagului cu depășirea marginii anterioare a corpilor vertebrali
- împingerea posterioară a esofagului până la peretele toracic posterior și apoi deplasarea laterală a esofagului. Pe radiografia de față, esofagul apare arcuit lateral, de obicei, spre stânga.

Mărirea de volum a atriului drept. Atriul drept este cavitatea cea mai evidențiată pe diafragmă, care pe radiografia de față formează arcul inferior drept. În mod normal, atriul drept nu are o proiecție clară pe radiografia de profil.

Radiografia de față:

- bombarea arcului inferior drept, mai mult de 5,5 cm spre dreapta față de linia mediană pe o radiografie bine poziționată
- unghiul cardiofrenic drept poate deveni drept sau obtuz.

Radiografia de profil – atriul drept determină opacifierea spațiului retrosternal, fără a putea face o diferențiere precisă a atriului drept, ventriculului drept sau a arterei pulmonare care au proiecție la acest nivel.

Mărirea atriului drept este, de obicei, însoțită de mărirea ventriculului drept și de aceea termenul folosit este „cord drept mărit".

Mărirea de volum a ventriculului stâng. Din punct de vedere radiologic, ventriculul stâng se proiectează la nivelul arcului inferior stâng pe radiografia de față, formând apexul cardiac, și pe radiografia de profil stâng, la nivelul segmentului supradiafragmatic al marginii posterioare. Mărirea sa se realizează în direcția axului longitudinal al cordului.

Radiografia de față – mărirea se face spre stânga și caudal producând:

- alungirea arcului inferior stâng, apexul fiind „îngropat" în diafragmă;
- deplasarea laterală spre stânga a arcului inferior, apropiind apexul de peretele toracic.

Radiografia de profil – mărirea ventriculului stâng se face spre posterior. În mod normal, ventriculul stâng este situat ventral de intersecția venei cave inferioare cu diafragma. Gradul său de mărire în sens posterior se apreciază folosind următoarele repere:

- intersecția venei cave inferioare cu diafragma;
- intersecția esofagului cu diafragma;
- proiecția anterioară a corpilor vertebrali toracali;
- deplasarea posterioară a ventriculului stâng mărit face ca versantul posterior al apexului cardiac să apară proiectat subdiafragmatic.

Hipertrofia ventriculului stâng duce la o mărire a volumului apexului cardiac, acesta apărând rotunjit, globulos.

Mărirea de volum a ventriculului drept. Ventriculul drept este amplasat anterior de ventriculul stâng și nu participă la formarea conturului cardiac. Pe radiografia de profil, ventriculul drept se proiectează în porțiunea cea mai caudală a marginii anterioare, începând de la unghiul cardiofrenic anterior.

Radiografia de față:

- bombarea porțiunii craniale a arcului inferior stâng;
- ascensionarea apexului cardiac de pe diafragmă și deplasarea spre peretele latero-toracic stâng;
- unghiul cardiofrenic stâng este ascuțit.

Radiografia de profil: spațiul retrosternal este opac, ocupat de ventriculul drept în porțiunea caudală.

Dimensiunea cordului poate fi măsurată cu ajutorul indicelui cardiotoracic (ICT), care reprezintă raportul dintre diametrul transvers maxim al cordului și diametrul transvers maxim al toracelui măsurat intern. La adultul normal, ICT este sub 50 % pe o teleradiografie.

ICT poate fi mai mare de 50 % în condițiile unui cord normal: radiografic, în incidență antero-posterioară, *pectus excavatum*, obezitate, ascită. Alteori ICT este mai mic de 50 %, iar cordul este anormal: hipertrofia ventriculului stâng, modificări ale contururilor cardiace.

ICT este un criteriu nesigur de apreciere a dimensiunilor cordului, de aceea este indicată aprecierea dimensiunilor cordului pe cavități.

Mărirea de volum a aortei toracice. Din punct de vedere radiologic, pe o radiografie de față, pot fi făcute aprecieri despre aceste segmente ale aortei:

- porțiunea ascendentă care formează arcul superior drept;
- porțiunea orizontală a crosei care formează butonul aortic;
- porțiunea descendentă, vizibilă ca o bandă care dublează conturul stâng al corpilor vertebrali toracali.

Segmentul supravalvular al aortei nu se vede radiologie, el fiind înglobat în opacitatea cordului.

Mărirea aortei ascendente apare pe radiografia de față ca o bombare a arcului superior drept.

Mărirea crosei aortei produce un buton aortic mai proeminent (bombat) și posibil ascensionat. În mod obișnuit, butonul aortic se proiectează la circa 1,5 cm

sub articulația sternoclaviculară stângă și are diametrul de maximum 3,5 cm, măsurat de la peretele lateral stâng al traheii.

Mărirea aortei descendente este mai dificil de descifrat.

Mărirea de volum a trunchiului arterei pulmonare. Trunchiul arterei pulmonare are proiecția radiologică la nivelul arcului mijlociu stâng, unde se vizualizează porțiunea sa cea mai distală.

Radiografia de față:

- arc mijlociu stâng proeminent, cu păstrarea incizurilor care îl separă de butonul aortic și de arcul inferior stâng;
- arc mijlociu stâng rectiliniu, cu ștergerea incizurilor de separație fața de cele două arcuri conexe.

Radiografia de profil:

- mărirea arterei pulmonare se evidențiază la nivelul porțiunii medii a marginii anterioare a opacității cardiovasculare, cranial și în continuarea proiecției ventriculului drept.

Circulația pulmonară și sindromul vascular pulmonar

Elemente de circulație pulmonară vizibile pe radiografia pulmonară sunt:

- trunchiul arterei pulmonare;
- cele două ramuri hilare ale arterei pulmonare;
- vasele arteriale intraparenchimatoase care formează desenul pulmonar normal. Ele au contur net și se divizează dicohomie spre periferie.

Vasele venoase nu au același traiect cu cele arteriale, sunt mai orizontalizate, au contur mai puțin net, iar ramificația este de tip lateral.

Circulația capilară pulmonară nu se vede în mod normal pe radiografie și poate fi urmărită la nivelul mantalei pulmonare.

Regimul presional normal în ortostatism este în funcție de efectul gravitației, care creează diferențe între presiunea hidrostatică la baze, porțiunea medie și cea apicală astfel:

- în porțiunea apicală: presiunea alveolară este superioară celei arteriale și venoase. Ca urmare, transparența pulmonară este mare și desenul pulmonar sărac;
- în porțiunea medie: presiunea alveolară este superioară presiunii arteriale și venoase;
- în porțiunea bazală: presiunea arterială și venoasă este superioară celei alveolare. Ca urmare, plămânul este mai puțin transparent, iar desenul pulmonar este mai bogat.

În clinostatism, gravitația nu mai acționează asupra presiunii vasculare de la baze, iar pe radiografia efectuată în decubit se va observa o uniformizare a circulației pulmonare (fenomenul de redistribuție vasculară).

Pentru aprecierea circulației pulmonare trebuie calculate:

- diametrul arterei pulmonare drepte (la femei este de 9-14 mm, iar la bărbați de 10-15 mm, cu variații de ± 1 mm);
- distribuția circulației pulmonare în lobii superiori, comparativ cu lobii inferiori, și central, comparativ cu cel periferic.

Hipervascularizația arterială pulmonară (pletora pulmonară) este rezultatul unei creșteri a fluxului arterial pulmonar din cauza unui debit sangvin suplimentar circulant în simțurile din cardiopatiile congenitale, hipervolemii și hiperchinezii.

Radiografic se evidențiază:

- dilatarea tuturor vaselor pulmonare;
- distribuția circulației se menține normală;
- uniformizarea desenului pulmonar;
- scăderea globală a transparenței pulmonare.

Hipovascularizația arterială pulmonară (oligohemia) poate fi dobândită sau congenitală, difuză sau localizată, definitivă sau reversibilă.

Hipovascularizația pulmonară difuză bilaterală este, de regulă, secundară unei afecțiuni congenitale (obstrucție la nivelul căii de ieșire a ventriculului drept sau pe traiectul arterei pulmonare).

Radiografic se observă:

- desen pulmonar gracil, cu reducerea numărului de benzi pe unitatea de suprafață;
- hiluri mici, simetrice;
- hipertransparența pulmonară difuză și simetrică bilateral.

Hipovascularizația difuză unilaterală poate fi congenitală.

Radiografic se observă aceleași modificări ca în hipovascularizația difuză bilaterală, dar localizarea lor este doar la nivelul unui plămân.

Hipertensiunea pulmonară venoasă

Radiografic se constată:

- vasele din câmpurile pulmonare superioare devin egale sau mai mari decât cele bazale (cefalizare), proiecția anterioară a corpilor vertebrali toracali, amprentarea și împingerea posterioară a esofagului de AS mărit, calcificări miocardice circumferențiale ale AS;
- artera pulmonară dreaptă are diametrul mai mare de 17 mm.

Hipertensiunea pulmonară arterială

Radiografic se constată:

- dilatarea trunchiului arterei pulmonare (arc mijlociu stâng convex);
- hiluri pulmonare mari din cauza vaselor centrale foarte dilatate, comparativ cu cele periferice;

- reducerea bruscă de calibru între arterele pulmonare lobare și cele segmentare (aspect de „amputare").

Staza venoasă pulmonară este produsă de afecțiuni care blochează calea de întoarcere a sângelui spre atriul stâng sau, cel mai frecvent, prin obstrucția valvulară mitrală.

Staza venoasă pulmonară acută este produsă prin insuficiența acută a ventriculului stâng. Aspectul radiologic este de edem pulmonar acut.

Edemul pulmonar acut se prezintă radiologic ca opacități difuze, imprecise delimitate, unice sau multiple, uni- sau bilaterale, mai mult sau mai puțin întinse, cu sediu predominant perihilar, cu evoluție de la o oră la alta.

Edemul pulmonar acut prin stază venoasă veche poate avea localizări nespecifice (lobare, apical, două segmente pulmonare la distanță unul de celălalt) și nu mai apare odată cu instalarea semnelor de hipertensiune pulmonară arterială.

Staza venoasă pulmonară cronică produce modificări în interstițiu, în septuri și apoi în alveole. Primul indiciu radiologic de stază venoasă este redistribuția vasculară venoasă.

Edemul interstițial îmbracă următoarele aspecte radiografice:

- liniile Kerley: liniile Kerley B au mare specificitate pentru staza cronică și aspect radiologic de linii opace de aproximativ 2-3 cm, de grosime uniformă, situate bazal, perpendiculare pe conturul pleural cu care sunt în contact și atestă staza limfatică. Liniile Kerley A au 5-6 cm lungime, sunt neramificate, oblice și se proiectează în câmpurile pulmonare superioare, fără a avea legătură cu hilurile sau cu regiunea perihilară. Liniile Kerley C sunt mai greu de evidențiat și produc un aspect reticulat în câmpurile pulmonare mijlocii și inferioare;
- desen areolar perialveolar bine vizibil;
- bandă opacă pleurală axilară sau bazală produsă de edemul subpleural și ulterior pleurezie;
- nodulii interstițiali sunt leziuni cu specificitate mare, dar tardivi. Sunt de două tipuri: hemosiderotici (numeroși, de intensitate mare, dispuși bazal și predominant perihilar, cu contur net și diametrul maxim de 3 mm, produși de impregnarea celulelor alveolare cu pigment sangvin ce determină o fibroză reactivă) și de osificare pulmonară (rari, cu diametrul de până la 1 cm, cu centrul clar, dispuși aleatoriu, reprezentând calcificări ectopice în țesutul de necroză al unor infarcte pulmonare vechi);
- modificări ale configurației cordului, cea mai sugestivă fiind mărirea atriului stâng, uneori ca semn de baraj mitral;
- transsudatul alveolar sub formă de opacități nodulare, în parte confluente, localizate în special la baze și perihilar, cu caracter bronhopneumonic.

4.8. Ecocardiografia

Ecocardiografia este o metodă imagistică neinvazivă și neiradiantă care folosește ultrasunetele pentru a recompune în timp real imagini în mișcare ale aparatului cardiovascular.

Avantajele ecocardiografiei:

- oferă cu acurateţe multiple informații despre structura și funcția inimii;
- este practic lipsită de riscuri (poate fi realizată repetat, inclusiv copiilor sau femeilor gravide);
- este cost-eficientă (atunci când este folosită adecvat) și larg disponibilă, ușor repetabilă la nevoie și ușor de efectuat chiar la patul pacientului și în condiții speciale, inclusiv pentru ghidarea unor intervenții (de exemplu, terapie intensivă, laborator de cateterism sau electrofiziologie, sală de operații).

Dezavantajul principal al ecocardiografiei este dependența de operator, de unde și de variabilitatea dintre observatori diferiți („interobservator”).

Principalele modalități ecocardiografice folosite în mod obișnuit sunt:

- ecocardiografia în mod M;
- ecocardiografia 2D (bidimensională);
- ecocardiografia Doppler.

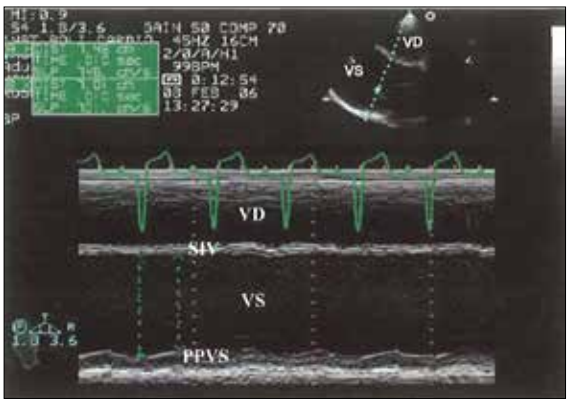


Figura 4.1. Ecografie mod M ghidată 2D. Fasciculul de ultrasunete traversează ventriculul drept (VD), septul interventricular (SIV), cavitatea ventriculului stâng (VS) și peretele posterior (PPVS)

Ecocardiografia în mod M permite afișarea reprezentării grafice a mișcării structurilor cardiace în timpul ciclului cardiac. Modalitatea unidimensională afișează pe verticală „adâncimea” la care se găsesc structurile cardiace traversate de ultrasunete, iar pe orizontală timpul (Figura 4.1).

Folosirea și afișarea simultană a traseului electrocardiografic pe monitorul ecografului este extrem de importantă pentru aprecierea corectă a momentului din timpul ciclului cardiac.

Imaginile de mod M corect achiziționate permit efectuarea unor măsurători exacte ale dimensiunilor cardiace, ceea ce reprezintă principala utilizare actuală a modului M5.

Dezavantajul tehnicii constă în dificultatea aprecierii detaliate a relațiilor spațiale dintre structuri (rezoluție spațială joasă) și în dependența de fereastra

acustică disponibilă, care nu permite întotdeauna poziționarea fasciculului ultrasonic perpendicular pe structurile examinate pentru efectuarea unor măsurători corecte. În prezent, examinarea în modul M se face ghidată de imaginea 2D, ceea ce permite vizualizarea directă a structurilor traversate de cursorul de mod M, facilitând înțelegerea și analiza imaginilor obținute (Figura 4.2).

Ecocardiografia bidimensională 2D permite vizualizarea directă a structurilor cardiace în timp real, cu aprecierea corectă atât a relațiilor spațiale dintre structuri, cât și a mișcării acestora (Figura 4.2).

Metoda este în prezent principala modalitate ecografică de evaluare a structurilor anatomice cardiace.

Ecocardiografia transtoracică 2D la adulți solicită utilizarea sondelor cu frecvențe de minim 2,0-2,5 MHz. Sondele multifrecvențe, care permit selectarea de către examinator a frecvenței optime în funcție de particularitățile pacientului.

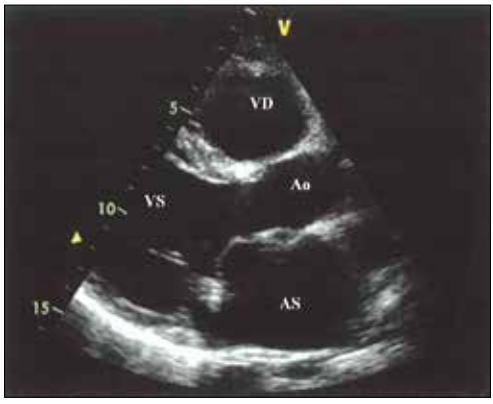


Figura 4.2. Ecografia bidimensională (2D). Secțiunea parasternală longitudinală. Se vizualizează atriul stâng (AS), valva mitrală (VM), ventriculul stâng (VS), aorta (Ao), SIV și VD

Folosirea unor frecvențe înalte duce la:

- scăderea penetranței ultrasunetelor;
- creșterea rezoluției imaginii ecografice.

Se recomandă folosirea sondei cu cea mai mare frecvență, care permite o penetrare adecvată a structurilor de examinat. Folosirea imagisticii armonice ameliorează calitatea imaginii în cazuri tehnic mai dificile.

În acest caz, sonda emite cu o anumită frecvență (de exemplu, 1,8 MHz) și recepționează selectiv semnalul corespunzător dublului frecvenței emise (de exemplu, 3,6 MHz). Astfel se combină avantajele unei frecvențe joase (penetrare bună) cu cele ale unei frecvențe înalte (rezoluție bună) [25, 32].

Ecocardiografia 2D permite stabilirea corectă a anatomiei cordului, putând furniza relații esențiale despre structura valvelor și mobilitatea lor, dimensiunile cavităților și ale vaselor, funcția ventriculară, existența lichidului pericardic, a unor structuri anormale intracardiace (vegetații, trombi, tumori – Figura 4.3), sau a unor comunicări anormale (defecte septale, alte malformații congenitale) (Figura 4.4).

Metoda furnizează informații complexe, utile în majoritatea patologiilor cadiace.

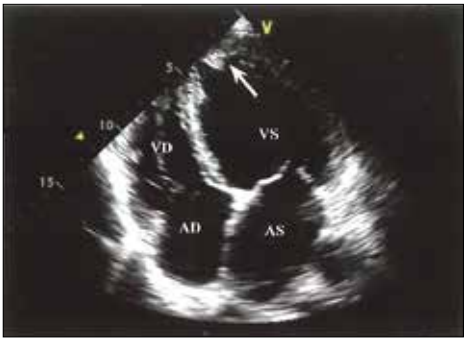


Figura 4.3. Ecografie bidimensională (2D). Secțiune apicală de patru cavități la un pacient cu cardiomiopatie dilatativă. Se vizualizează atriul stâng (AS), ventriculul stâng (VS), atriul drept (AD) şi ventriculul drept (VD)

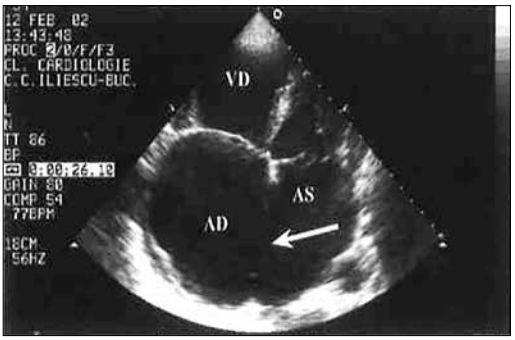


Figura 4.4. Ecografie bidimensională (2D). Secțiune apicală de patru cavități. Se vizualizează aceleaşi structuri ca în figura 4.3

Ecocardiografia Doppler permite măsurarea vitezei de curgere a sângelui și obținerea cu acuratețe bună a informațiilor legate de funcția inimii.

Deși este considerată o procedură complementară ecocardiografiei 2D, principiile teoretice, tipul informației furnizate și aplicațiile clinice diferă foarte mult. Comparația dintre cele două tehnici este prezentată în Tabelul 4.1.

Cea mai importantă regulă în ecocardiografia Doppler este regula alinierii: pentru măsurarea cu acuratețe a vitezei de curgere a sângelui / vitezei de mișcare a miocardului, direcția fasciculului ultrasonic trebuie să fie paralelă cu direcția fluxului sangvin / mișcării miocardului.

Deoarece ecocardiograful emite ultrasunete cu o frecvență cunoscută, se poate determina cu ușurință diferența dintre frecvența undei receptate și cea a undei emise, „Doppler shift" (Af).

Aceasta se calculează pe baza ecuației Doppler, care include frecvența ultrasunetelor emise f., viteza de deplasare a țintei V și unghiul 9 dintre direcția ultrasunetelor și cea de deplasare a țintei: Af = 2f0x Vx cos9/c (unde c este viteza de propagare a ultrasunetelor în mediul sangvin).

De aceea, cu cât unghiul 9 este mai mare, cu atât velocitatea este mai sever subestimată, până la omisiune completă atunci când unghiul este de 90° (cos 90°=0).

Eroarea determinată de aliniere este acceptabilă atâta timp cât unghiul 9 dintre direcția fluxului sangvin și cea a ultrasunetelor este < 20°.

Există mai multe modalități Doppler: spectral, color, tisular (miocardic).

Ecografia Doppler spectral produce o reprezentare grafică a relației dintre velocitatea sângelui/mișcării miocardului și timp, numită spectrogramă [4, 5].

Tabelul 4.1. Comparația dintre ecocardiografia bidimensională și ecografia Doppler

Ținta	**Țesut**	**Sânge**
Scopul diagnosticului	Anatomia	Fiziologia
Tipul informației	Structurală	Funcțională
Alinierea optimă între fascicul și țintă	Perpendiculară	Paralela

În cazul velocităților situate deasupra liniei zero (pozitive): fluxul sangvin se apropie de transductor. În cazul velocităților situate sub linia zero (negative), fluxul sangvin se depărtează de transductor.

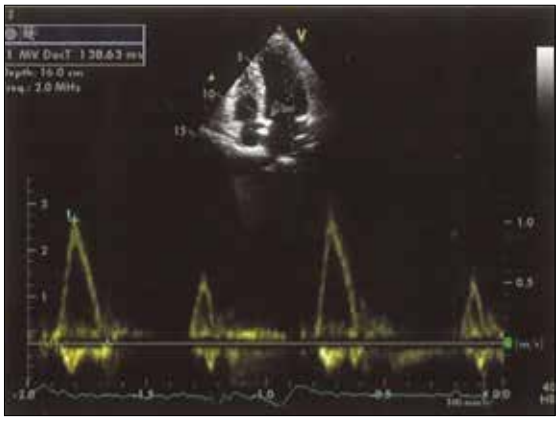


Figura 4.5. Doppler pulsat (PW). Secțiune apicală de patru cavități cu eșantionul de volum Doppler PW plasat la vârful valvelor mitrale. Se înregistrează fluxul transmitral cu vizualizarea undelor de umplere: protodiastolică E şi telediastolică A

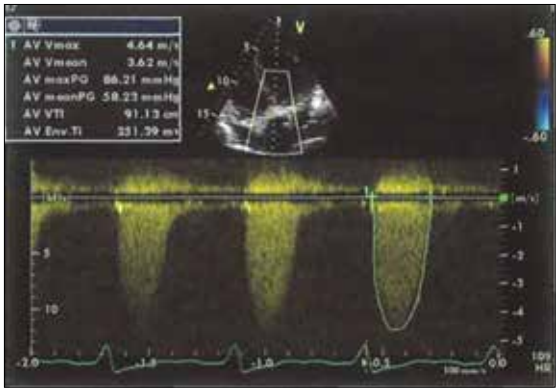


Figura 4.6. Doppler continuu (CW). Secțiune apicală de cinci cavități. Înregistrarea fluxului transvalvular aortic la un pacient cu stenoză aortică strânsă

Dopplerul spectral oferă informații legate de velocitate (cantitativ), timp (cantitativ) și intensitatea semnalului spectral (calitativ).

Dopple-ul pulsat (PW) constă în emisia succesivă de „pulsuri" scurte și repetitive de ultrasunete, cu măsurarea diferenței dintre frecvența undei receptate și a celei emise.

Aceasta permite măsurarea velocității sângelui la nivelul unei mici arii interogate („eșantion de volum"). Doppler-ul PW nu poate măsura velocități mari (>2 m/s), dar permite localizarea precisă a velocității măsurate (în aria interogată) (Figura 4.6).

Doppler-ul continuu (CW) înseamnă emisia și recepția neîntreruptă a ultrasunetelor, fară așteptarea întoarcerii semnalului emis. Înregistrarea frecvențelor receptate are loc concomitent cu emiterea undelor. Dopplerul CW nu poate stabili localizarea exactă a sectorului eșantionat, dar afișează toate velocitățile întâlnite pe direcția de propagare a ultrasunetelor, permițând, însă, măsurarea unor velocități foarte mari (până la 9 m/s).

Principalele diferențe dintre Doppler-ul pulsat și cel continuu sunt prezentate în Tabelul 4.2.

Ecografia Doppler color este reprezentată sub forma unei imagini codate color, suprapuse în timp real fie peste imaginea bidimensională, fie peste înregistrarea de mod M.

Doppler-ul color oferă o imagine a fluxului sangvin în funcție de direcția de curgere a acestuia în raport cu transductorul.

Prin convenție, culoarea roșie semnifică apropierea de transductor, iar culoarea albastră semnifică depărtarea de transductor (BAKT: Blue = Awqy; RechTowanls).

Tabelul 4.2. Comparație dintre Doppler pulsat și Doppler continuu

	DOPPLER PULSAT	DOPPLER CONTINUU
Măsoară velocității sangvine	Doar în zona de interes (în regiunea eșantionului)	În direcția fasciculului de ultrasunete, pe toată lungimea acestuia.
Rezoluție spațială	Da	Nu
Amplitudinea maximă a velocităților măsurabile	Joasă (de obicei < 2 m/s)	Înaltă (până la 9 m/s)
Destinație	Fluxurile cu velocitate joasă și localizare determinate	Fluxurile cu velocitate mare (prin valve/defecte restrictive)

Conform principiului Doppler, același flux sangvin este reprezentat în culori și în nuanțe diferite în funcție de modificarea permanentă a unghiului dintre fluxul sangvin (aici în mișcare de la dreapta spre stânga) și transductor (fix).

Se vizualizează un jet de insuficiență mitrală severă cu zonă de convergență proximală pe fața ventriculară a VM la un pacient cu boală coronariană și anevrism apical voluminos. Metoda permite cuantificarea volumului regurgitat și a fracției de regurgitare.

Introducerea Doppler-ului color a fost un moment esențial în evaluarea regurgitărilor valvulare, în diagnosticarea și evaluarea altor fluxuri patologice, acuratețea examinării fiind în astfel de cazuri net ameliorată față de examinarea Doppler spectral (Figura 4.7).

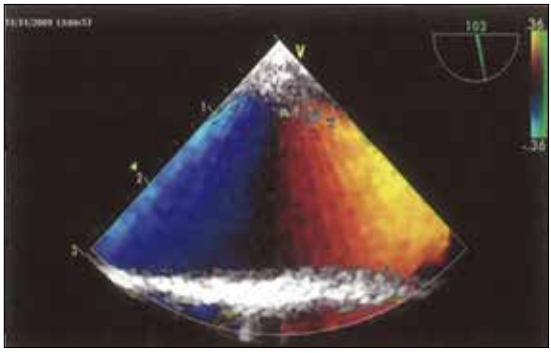


Figura 4.7. Codificarea Doppler color a velocităților. Imagine ecografică transesofagiană indicând fluxul sangvin la nivelul aortei descendente

Principalele diferențe dintre Doppler-ul convențional și cel tisular sunt prezentate în Tabelul 4.3.

Ecocardiografia Doppler, prin combinarea tehnicilor amintite, per-

mite evaluarea severității leziunilor valvulare, a leziunilor congenitale, a funcției diastolice a VS, estimarea presiunilor intracardiace, având aplicații multiple în toată patologia cardiovasculară.

Ecocardiografia transesofagiană – date esențiale.

Ecocardiografia transesofagiană (ETE) se realizează prin introducerea unei sonde în esofagul pacientului (de obicei sub anestezie locală), de unde pot fi obținute imagini tomografice ale cordului și ale vaselor.

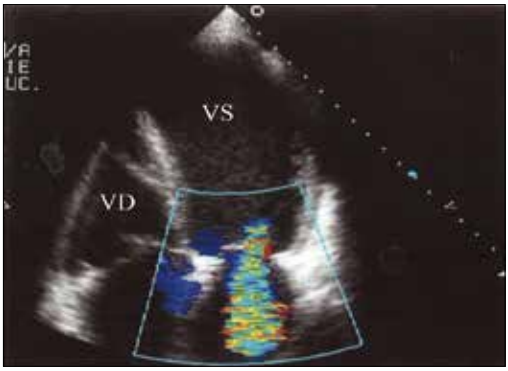


Figura 4.8. Ecografie Doppler color. Secțiune apicală de patru cavități cu plasarea sectorului de Doppler color la nivelul valvei mitrale şi al atriului stâng

Figura 4.9. Ecografie transesofagiană. Secțiune transversală la nivelul aortei descendente toracice. Se vizualizează fald de disecție ce separă lumenul adevărat (LA), circulat (flux Doppler prezent) de lumenul fals (LF), în curs de trombozare

Tabelul 4.3. Comparație dintre Doppler sangvin și Doppler tisular

	Doppler sangvin	**Doppler tisular**
Ținta	Flux sangvin	
Velocitățile înregistrate	Înalte (până la 150 cm/s în circulația arterială normală, mult mai mari în patologie)	Joase (de obicei până la 20 cm/s)
Amplitudinea semnalului	Joasă (data de hematii)	Înaltă (data de hematii)
Tipuri	PW, CW, color	PW, color

Tabelul 4.4. Principalele aplicații clinice ale ecocardiografiei transesofagiene

- Detectarea surselor de embolie
- Endocardita infecțioasă (diagnostic, complicații)
- Disecția de aorta, anevrismul de aorta
- Evaluarea valvulopatiilor (exemplu, insuficiența mitrală)
- Evaluarea protezelor valvulare
- Evaluarea maselor cardiace
- Evaluarea cardiopatiilor congenitale

Metoda oferă posibilitatea de a obține imagini de calitate superioară, în special în privința structurilor localizate posterior, în vecinătatea esofagului, prin lipsa interpunerii structurilor care afectează adesea calitatea imaginii transtoracice (plămân, țesut adipos, țesuturi moi etc.).

Introducerea în ultimii ani a ecocardiografiei transesofagiene tridimensionale în timp real a permis îmbunătățirea adițională a calității imaginilor obținute și furnizarea de informație diagnostică adițională. Această metodă ar putea deveni în curând standardul examinării în ecografia transesofagiană, cu utilitate majoră în examinările intra- și periprocedurale.

Ecocardiografia continuă să evolueze și dezvoltarea noilor modalități sau perfecționarea și rafinarea celor existente continuă să amelioreze capacitatea diagnostică a acestei tehnici larg utilizate.

Tehnicile ecocardiografice avansate (3D, ecocardiografia de stres, ecocardiografia de contrast) sunt marcate punctual în cadrul unor situații patologice în care utilizarea lor este edificatoare.

4.9. Imagistica nucleară în cardiologie

Imagistica cu radionuclizi în cardiologie oferă posibilitatea efectuării scintigramei miocardice de perfuzie, a ventriculografiei radionuclidice și a tomografiei cu emisie de pozitroni.

Scintigrafia miocardică de perfuzie

Principiul metodei constă în utilizarea radiofarmaceuticelor (trasori) cu tropism miocardic pentru a identifica zone cu modificări de perfuzie. Metoda elucidează două evenimente secvențiale importante: distribuția trasorului către miocard și captarea sa de către celulele miocardice viabile, metabolic active. Astfel, scintigrama poate fi concepută ca o hartă a perfuziei miocardice regionale a unui țesut miocardic potențial viabil.

Radiofarmaceuticele de perfuzie miocardică se administrează intravenos. Emisia fotonică de la suprafața corpului este percepută de sistemul detector al camerei de scintilație și astfel se înregistrează distribuția tisulară temporală și spațială selectivă a radiotrasorului. Pentru imagistica de perfuzie cu SPECT (tomografie cu emisie fotonică), se utilizează de rutină: Thaliu-201 (20,T1) și radiofarmaceutice marcate cu Technețiu-99m (^{99m}Tc) – sestamibi și tetrofosmin [5].

Testele de stres uzuale, folosite în imagistica de perfuzie miocardică, sunt: efortul dinamic și testele farmacologice cu vasodilatatoare (adenozină sau dipiridamol) sau cu simpatomimetice (dobutamină).

Protocoalele de stres uzuale și dozele pentru testul farmacologic cu vasodilatatoare sau simpatomimetice, cât și administrarea radiotrasorului la nivelul maxim de stres sunt schematizate în Tabelul 4.5.

Protocolul imagistic cu 20IT1 cuprinde o achiziție la 5-10 min. de la administrare, în condiții de stres și o alta în repaus, la 4 ore de la injectare, care surprinde imaginile de redistribuție. Comparația imaginilor de stres și de redistribuție diferențiază defectele reversibile, corespunzătoare hipoperfuziei induse de defectele fixe, cauzate de necrozamiocardică. Evaluarea viabilității sau prezența defectelor de perfuzie severe la stres impune reinjectarea de 20IT1 în repaus. Pentru a crește acuratețea diagnostică, se administrează nitroglicerină (400-800 ug), cu 5 min. înaintea injectării taliului.

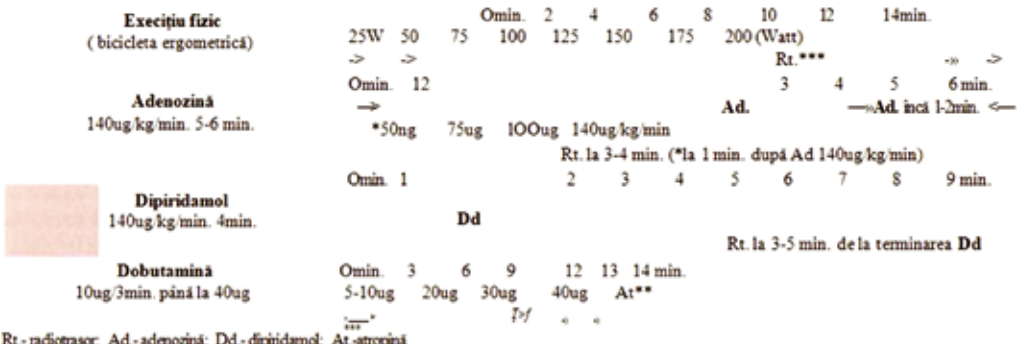
Datorită redistribuției nesemnificative a radiofarmaceuticelor marcate cu ^{99m}Tc, este necesară o a doua injectare, în repaus, atunci când studiul la stres este anormal.

Imagistica de perfuzie miocardică sincronizată (gated) presupune sincronizarea cu unda R de pe traseul ECG.

Ciclul cardiac este uzual împărțit în opt și uneori în 16 intervale. Împărțirea ciclului cardiac în 16 cadre oferă o mai bună determinare a fracției de ejecție VS (FEVS) și a volumelor telesistolice (îmbunătățirea rezoluției temporale), dar opt intervale oferă o mai bună evaluare a motilității regionale a pereților VS (îmbunătățirea raportului semnal-zgomot).

Rezultatele pot fi prezentate sub forma hărților polare, care reprezintă perfuzia VS într-o singură imagine bidimensională.

Tabelul 4.5. Protocoalele de stres și dozele pentru testul de stres farmacologic

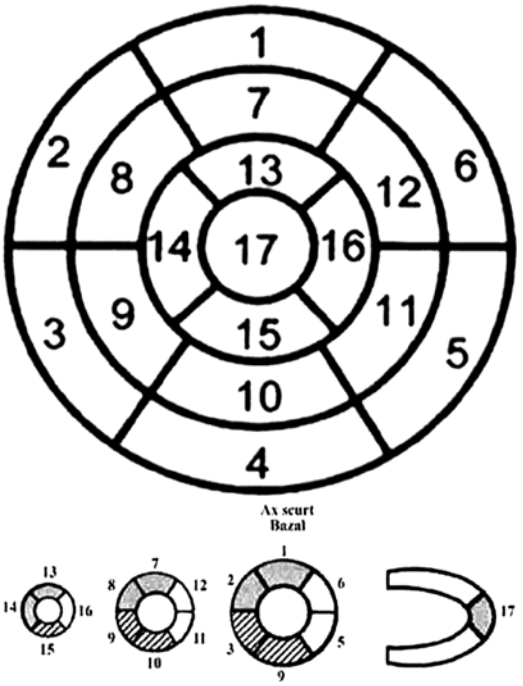

Exerciţiu fizic
(bicicleta ergometrică)
0min. 2 4 6 8 10 12 14min.
25W 50 75 100 125 150 175 200 (Watt)
Rt.***
Adenozină
140ug/kg/min. 5-6 min.
0min. 12 3 4 5 6 min.
Ad.
Ad. încă 1-2min.
*50ng 75ug 100ug 140ug/kg/min
Rt. la 3-4 min. (*la 1 min. după Ad 140ug/kg/min)
Dipiridamol
140ug/kg/min. 4min.
0min. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 min.
Dd
Rt. la 3-5 min. de la terminarea Dd
Dobutamină
10ug/3min. până la 40ug
0min. 3 6 9 12 13 14 min.
5-10ug 20ug 30ug 40ug At**

Rt.- radiotrasor; Ad.- adenozină; Dd.- dipiridamol; At.-atropină

* Pacienți cu risc de complicații la care doza poate începe de la valori mai mici, **Dacă AV<85% AVmax.predictibilă pt.vârstă, în doză de 0,25mg i.v. 1 până la 3 ori la interval de 1/2 min., ***Dacă AV>85% AVmax. predictibilă pentru vârstă

Această reprezentare facilitează evaluarea prezenței, extensiunei și localizării anomaliilor de perfuzie. Cuantificarea perfuziei miocardice regionale îmbunătățește interpretarea vizuală prin metoda SPECT.

Analiza imaginilor include aprecierea motilității regionale și a grosimii pereților.



a. Segmentația ventriculului stâng

1. Anterior bazal
2. Anteroseptal bazal
3. Inferoseptal bazal
4. Inferior bazal
5. Inferolateral bazal
6. Anterolateral bazal
7. Anterior mediu
8. Anteroseptal mediu
9. Inferoseptal mediu
10. Inferior mediu
11. Inferolateral mediu
12. Anterolateral mediu
13. Anterior apical
14. Septal apical
15. Inferior apical
16. Lateral apical
17. apex

b. teritoriile arterelor coronariene

Figura 4.10. Modelul segmentar al hărții polare şi teritoriile vasculare corespondente: a. Harta polară – segmentarea şi nomenclatura

Analiza imaginilor include aprecierea motilității regionale și a grosimii pereților.

Secțiuni tomografice în axul scurt (AxS), de la apex la bază, în axul lung vertical (AxLV) de la septul interventricular la peretele lateral şi în axul lung orizontal (AxLO) de la peretele inferior la cel anterior. Fără anomalii de perfuzie cuantificabile pe harta polară (dreapta jos), cu scor de stres normal.

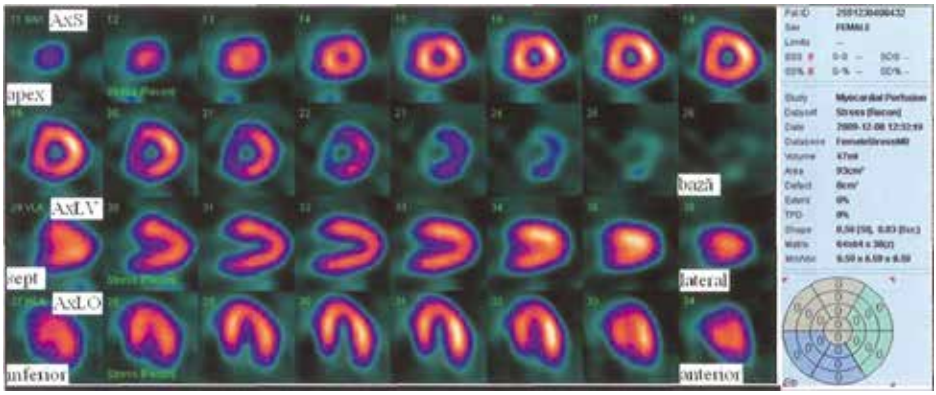


Figura 4.11. Modelul celor 17 segmente miocardice şi corespondentul teritoriilor vasculare coronariene: ADA – artera descendentă anterioară; CD – artera coronară dreaptă – şi Cx – artera circumflexă stângă

Pe Figura 4.11, primele două coloane din stânga evidențiază secțiuni tomografice paramediane prin VS, surprinse la momentul telediastolei (TD), respectiv telesistolei (TS), pe următoarele axe: scurt (AxS) (apex—>bază), lung orizontal (AxLO) și lung vertical (AxLV). Coloanele 3 și 4 reprezintă: aspectul bidimensional al perfuziei (%) la momente diferite (TD, TS), al motilității (în mm) și al îngroșării sistolice (%). Pe ultimul rând se evidențiază aspectul tridimensional al epi- și endocardului VS, la momente diferite (TD și TS), în dreapta jos – scorul de motilitate (SMS) și de îngroșare parietală (STS) pe schema hărții polare. Parametrii funcționali sunt reprezentați de: volumele TD (EDV) și TS(ESV), fracția de ejecție (EF), aria și extensiunea anomaliilor de motilitate și de îngroșare (%,cm) ale ventriculului stâng.

O scădere ușoară a captării regionale a trasorului poate reprezenta o anomalie de perfuzie sau un artefact de atenuare. Prezența motilității și a îngroșării sistolice pot ajuta la diferențierea acestor posibilități, dar nu exclud defectele de perfuzie induse de stres, deoarece imaginile reflectă funcția miocardică în repaus. Segmentele miocardice cu o captare de cel puțin 55 % din activitatea de vârf și cu o îngroșare sistolică detectabilă au șanse crescute de recuperare funcțională după revascularizație.

4.10. Imagistica radionuclidică a funcției cardiace

Este reprezentată de tehnici speciale pentru stabilirea exacta a fracției de ejecție (FE) a ventriculului drept (VD) și ventriculului stâng (VS), precum și a volumelor VS. S-au impus două tehnici de ventriculografie radionuclidică (VRN): la prima trecere (PT) și la echilibrul (E).

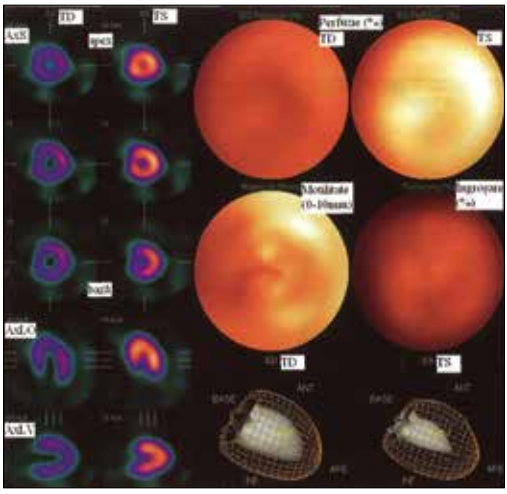


Figura 4.12. Cuantificare tomografică sincronizată ECG la stres (QGS-quantification gated SPECT) – aspect normal

Avantajele principale ale VRN față de ventriculografia radiologică de contrast sunt: neinvazivitatea procedurilor nucleare, abilitatea de a studia ambele ventricule simultan și capacitatea de a efectua măsurători repetate (de exemplu, înainte și după stresul fizic) [2].

Ventriculografia radionuclidică la prima trecere (VRN-PT) înregistrează o secvență scurtă de cicluri cardiace, achiziționate de-a lungul tranzitului prin cavitățile cadiace ale unui bolus radioactiv. Tehnica administrării se

efectuează prin injectarea rapidă, folosind un cateter cu diametru mare, în vena antecubitală dreaptă, pentru că întoarcerea venoasă are traseul cel mai scurt și mai puțin tortuos către atriul drept. Metoda ne oferă un contrast optim între volumele ventriculare – țintă și fond, cu o separație temporală bună a VD și a VS, dar imagistica este posibilă numai într-o singură proiecție (achiziție planară).

Radiofarmaceuticele utilizate pentru VRN-PT sunt variate: pertechnetatul de sodiu (Na99'nTc04"), dacă se urmărește numai o achiziție; X 99mTc-DTPA, sau ""Tc-sulf coloidal, dacă sunt cerute studii seriate (de exemplu, stres-repaus); hematii sau albumine marcate cu """Te; trasori de perfuzie miocardică (^{99m}Tc-sestamibi/-tetrofosmin). Această opțiune faciliteaza obținerea imagisticii funcționale și pentru VD cu un singur trasor.

Ventriculografia radionuclidică la echilibru (VRN-E), planar sincronizată ECG, cu unda R ca triger telediastolic, presupune achiziția a 16-24 de cadre în intervalul R-R, pentru o măsurătoare de precizie a FE (Figura 4.11). În timpul fiecărei bătăi cardiace, datele sunt achiziționate secvențial în memoria intermediară a frame-ului corespunzător din ciclul cardiac.

În VRN-E se folosesc de elecție hematiile marcate cu ^{99m}Tc.

VRN-E prin tomografie sincronizată ECG permite evaluarea simultană a funcției VS și VD, și a volumelor VS, deși este o tehnică mai laborioasă.

Evaluarea vizuală a pasajului bolusului radioactiv prin cavitățile cardiace, cât și imaginile de amplitudine și de fază pot fi utilizate în:

- evaluarea dimensiunilor camerelor cardiace;
- detecția unei posibile regurgitări tricuspidiene;
- detecția unui posibil șunt intracardiac.

VRN-E este modul de achiziție preferat pentru măsurătorile de precizie ale FEVS și pentru urmărirea valorilor în timp. VRN-E planară este singura tehnică imagistică radionuclidică validată pentru evaluarea funcției diastolice. Parametrii diastolici cel mai des măsurați sunt: PFR (peak filling rate – rata de umplere maximă), PFRSV (PRF normalizată la volumul – bătaie) și TPFR (timpul până la PFR).

Tehnica SPECT-go/ea' (perfuzie) este mai larg utilizată pentru determinarea volumelor ventriculare, în special în compararea modificărilor volumetrice în repaus și după stres.

Testele de stres prin exercițiu fizic, în special cu bicicleta ergometrică, se pot folosi cu succes pentru evaluarea funcției VS. Poziția în supinație cu fixarea umerilor și suporturile de mână, pentru stabilizarea toracelui, se poate folosi în achizițiile secvențiale la diferite nivele de efort, sau numai pentru stresul maximal. Spre deosebire de imagistica de perfuzie, stresul farmacologic în ventriculografie nu are aceeași valoare clinică și se preferă efortul fizic.

Indicațiile clinice ale imagisticii cardiologice nucleare sunt:

1. SMP de repaus cu gated SPECT se solicită pentru:
   - Dg IM – localizarea, extinderea, severitatea necrozei
   - Determinarea miocardului viabil
   - Dg CMD
   - AP instabilă (Dg diferențial)
2. SMP de efort cu gated SPECT se solicită pentru:
   - Dg AP – localizarea, extinderea, severitatea ischemiei
   - Stratificarea riscului cardiovascular
   - Evaluarea pacientului diabetic
   - Dg Sdr X coronarian
   - Controlul stenturilor și a grafturilor
   - Evaluarea riscului preoperator în chirurgia necardiacă
3. SMP de stres farmacologic se solicită la pacienții cu
   - BRS, SAo, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare, coxartroză, obezitate.

4.11. Tomografia cu emisie pozitronică

Imagistica metabolică (18F-FDG) este cea mai frecventă aplicație clinică în PET-ul cardiac. Captarea trasorului depinde de concentrațiile plasmatice ale glucozei și ale insulinei, și de rata de utilizare a glucozei în țesuturi.

Radiofarmaceutice. Imagistica miocardică PET include trasori de perfuzie și trasori metabolici pentru evaluarea studiilor de viabilitate.

Studiile de perfuzie în repaus sau după teste de stres farmacologic pot fi indicate pentru:

- detecția ischemiei miocardice și/sau a infarctului la pacienți cu BC cunoscută sau în observație;
- determinarea extensiunii și severității bolii;
- evaluarea riscului individual, pentru evenimente cardiace în vederea strategiei terapeutice.

Aplicații clinice. Imagistica acumulării FDG-ului la nivel miocardic se degradează ca urmare a creșterii glicemiei și se optimizează în prezența factorilor care cresc utilizarea regională a glucozei (lucrul mecanic cardiac, insulina și scăderea nivelelor plasmatice ale acizilor grași liberi).

Se realizează la pacienții la care sunt identificate segmente miocardice hipoperfuzate și disfuncționale, pentru a stabili beneficiul după revascularizare.

Acuratețea diagnostică în evaluarea volumelor ventriculelor, a FEVS și a VD, cât și în modificările de cinetică și de perfuzie este utilizată, și în următoarele circumstanțe:

- valvulopatii (măsurarea volumelor și FE, cât și a BC;
- cardiomiopatii și miocardite (modificările dimensiunilor și ale funcției ventriculelor, FE);
- evaluarea efectelor drogurilor cu potențial cardiotoxic (urmărirea FEVS pentru doxorubicină);
- boli pulmonare (aprecierea volumelor și a FE, în special pentru VD);
- boli cardiace congenitale (detecția șunturilor stânga-dreapta sau dreapta-stânga și calcularea raportului indexat de șunturi asociate).

Tomografia computerizata (TC) este o metoda de diagnostic imagistic ce utilizează razele X pentru a realiza imagini detaliate ale structurilor corpului.

În cazul unei investigații prin tomografie computerizată (TC), pacientul este plasat pe o masă glisantă, atașată la scanner-ul CT, care este un dispozitiv de formă circulară. Scanner-ul CT trimite raze X prin zona corpului care urmează a fi analizată. Fiecare rotație a scanner-ului durează mai puțin de o secundă și oferă o imagine în secțiune transversală a regiunii ce urmează a fi examinată. Toate imaginile sunt salvate ca un grup pe un computer și pot fi supuse postprocesării cu scopul obținerii reconstrucțiilor în orice plan, utile pentru medic în vederea stabilirii diagnosticului. De asemenea, ele pot fi imprimate pe film și scrise pe un CD.

Razele X, emise sub forma unui fascicul, trec prin regiunea pacientului localizată în câmpul de scanare. Structurile anatomice ale acestei regiuni atenuează razele X din fascicul înainte de a fi înregistrate de un sistem de detectori, ce constă tipic dintr-un șir de 500-1000 de piese, localizate de partea opusă sursei. Fiecare element al sistemului de detectori măsoară intensitatea razelor X atenuate și o transformă într-un impuls electric, care este transmis computerului. Folosind o ecuație de absorbție, intensitatea semnalului este transformată în valori de atenuare pentru fiecare pixel – prin obținerea unui profil de atenuare în funcție de angularea poziției sursei de raze X. Coeficienții de atenuare sunt transformați în unități Hounsfield (UH) și pe această bază imaginile sunt afișate ca scală de nuanțe gri sau scală color. Unitățile Hounsfield sunt cuprinse intre -1024 și + 3071, iar valori tipice ale scalei sunt: -1000 UH pentru aer, -50 UH pentru țesut grăsos, 0 UH pentru apă, 30-70 UH pentru sânge și țesut muscular, 130-500 UH pentru calcificări și 500-1500 UH pentru os.

Substanțe de contrast utilizate. Se folosesc substanțe de contrast intravasculare iodate, uzuale în examinarea CT: Ultravist (iopromide), Omnipaque (iohexol), Visipaque (iodixanol) etc.

4.12. Tomografia computerizată cardiacă

Indicațiile pentru tomografia computerizată coronariană, cardiacă și a vaselor mari:

✓ Angiografie CT coronariană

✓ Detectarea bolii coronariene ischemice (BCI):

- Pacienți simptomatici cu probabilitate intermediară pretest pentru BCI, cu ECG neinterpretabil sau incapacitate de a efectua test de efort
- Pacienți simptomatici cu test de stres neinterpretabil sau echivoc
- Pacienți simptomatici cu suspiciune de anomalie coronariană
- Evaluarea durerii toracice acute
- Pacienți simptomatici cu probabilitate intermediară pretest pentru BCI, fără modificări ECG și teste enzimatice seriate negative

✓Evaluarea bolilor congenitale complexe, incluzând anomalii coronariene, ale vaselor mari și ale cavităților, și ale valvelor cardiace.

✓Evaluarea arterelor coronare la pacienții cu insuficiență cardiacă recent instalată pentru bilanț etiologic Mapping arterial coronarian neinvaziv, incluzând artera mamară internă, înainte de revascularizarea chirurgicală iterativă.

CT cardiacă:

- Evaluarea maselor cardiace la pacienții cu imagini limitate tehnic la ecocardiografie sau la rezonanță magnetică
- Evaluarea bolilor pericardului (mase pericardice, pericardită constrictivă sau complicații postoperatorii) la pacienții cu imagini limitate tehnic la ecocardiografie sau la RM
- Evaluarea anatomiei venelor pulmonare înainte de ablația cu radiofrecvență a fibrilației atriale
- Mapping venos coronarian neinvaziv înainte de implantarea de pacemaker biventricular
- Evaluare în suspiciunea de disecție de aortă sau de anevrism de aortă toracică
- Evaluare în suspiciunea de embolie pulmonară

Examinarea vaselor mari toracice (patologia de aortă toracică sau artere pulmonare) poate fi realizată cu acuratețe prin CT multislice cu contrast, necesitând mai puțin sincronizare ECG.

Limitele metodei. Există câteva restricții „fiziologice" ale utilizării metodei de care este necesar să se țină cont pentru obținerea unor imagini calitative și evitarea artefactelor:

- prezența aritmiilor (extrasistolie, fibrilație atrială), care presupune durate variabile ale ciclului cardiac și aduce implicit o calitate scăzută a imaginilor;
- tahicardia sinusală duce la scăderea duratei diastolei, perioadei de achiziție a imaginii. Pentru a scădea frecvența cardiacă, se poate administra tratament beta-blocant anterior procedurii (de exemplu, metoprolol sau atenolol 100 mg oral cu o oră înaintea examinării CT ori în caz de intoleranță, blocante de canale de calciu sau ivabradină);

- prezența calcificărilor produce un grad înalt de artefactare. De aceea, protocolul de examinare din cadrul unor centre specializate în imagistică cardiacă definește un prag al scorului de calciu peste care nu se mai realizează coronarografia prin tomografie computerizată, iar pacientul este trimis direct la cateterism.

Pentru obținerea imaginilor necesare, se administrează nitroglicerină, studiile demonstrând o creștere a diametrului lumenului coronarian până la 20 % (mizându-se pe efectul coronaro-dilatator al acesteia).

La indicarea investigației CT trebuie să se țină cont și de nivelul de iradiere (de aproximativ 7-14 mSv, mai mare decât al unei coronarografii, care contraindică metoda în sarcină și utilizarea ei iterativă), precum și de contraindicațiile generale ale administrării de substanță de contrast (insuficiență renală cronică sau alergie cunoscută).

4.13. Rezonanța magnetică cardiacă

Imagistica de rezonanță magnetică (RM) cardiacă are indicații clasice pentru evaluarea anatomică a cordului și a vaselor mari, iar mai recent a obținut un rol central pentru caracterizarea miocardică, cu aplicații în studiul viabilității miocardice, imagistica postinfarct sau studiul bolilor infiltrative miocardice.

Premise tehnice. Imagistica de rezonanță magnetică depinde de interacțiunea dintre nucleii atomilor ce alcătuiesc diverse țesuturi (ce pot fi priviți individual ca niște mici magneți) și undele de radiofrecvență create de prezența câmpului magnetic. În practica clinică se folosește în mare parte semnalul emis de atomii de hidrogen, omniprezenți în organism și abundenți în apă, și în grăsime [2]. Scanerul RM are un magnet de diverse intensități – cel mai utilizat în prezent în clinică fiind cel de 1.5 Tesla. După emiterea unui puls de excitație, are loc scăderea magnetizării nete a țesuturilor (relaxare) și eliberarea energiei sub forma unui radiosemnal (utilizat pentru formarea unui ecou). Există două procese de relaxare cunoscute sub numele de TI (timp de relaxare longitudinală) și T2 (timp de relaxare transversală), ce oscilează semnificativ în funcție de țesut.

Tehnicile de RM cardiacă pot oferi mai multe tipuri de informații specifice, dintre care prezintă interes:

- secvențe „dark blood" (în care sângele apare negru, utilizând secvențe spin-echo, cu sau fără supresia semnalului grăsimii) utile pentru caracterizarea structurală cardiacă sau vasculară;
- secvențe de cine-RM „bright blood" (în care sângele apare alb, utilizând secvențe steady-state free precession imaging, b-SSFP): oferă o imagine în timp real a dinamicii cardiace cu evidențierea tulburărilor de cinetică parietală; datorită contrastului foarte bun miocard-sânge, aceste secvențe „bright blood" se utilizează și pentru măsurarea volumelor cardiace;

- secvențele tip short-tau inversion-recovery (STIR) turbo SE pote oferi o imagine de ponderație T2, capabilă să caracterizeze conținutul în apă al țesuturilor, astfel încât aria de hipersemnal identifică zona de edem miocardic;
- secvențe speciale de tip T2* pentru evaluarea conținutului de fier al miocardului în situații ca hemocromatoza cu determinări cardiace [13, 34];
- este posibilă efectuarea studiilor RM cardiace de stres, fie cu dobutamină (cu studiul cineticii parietale), fie cu administrare de substanțe vasodilatatoare coronariene: adenozină, dipiridamol (cu studiul perfuziei și a viabilității miocardice).

Substanțe de contrast utilizate. Se folosesc substanțe de contrast intravasculare pe bază de gadolinium, capabile să modifice timpii de relaxare ai țesuturilor și ai fluidelor în care sunt prezenți. Exemple de astfel de substanțe sunt Omniscan (Gadodiamide) sau Magnevist (Gadopentetate dimeglumine). Doza utilizată în general pentru RM cu contrast este de 0,1 mmol/kgc, putând însă varia în funcție de tipul de examinare și de segmentul examinat.

Administrarea substanței de contrast în RM cardiacă oferă informații suplimentare, cele mai importante fiind:

- imagistica de perfuzie dinamică
- imagistică de prim-pasaj după administrarea substanței de contrast; dacă aceasta este preluată neomogen în miocard, secvența permite.

Indicațiile pentru imagistica de rezonanță magnetică coronariană, cardiacă și a vaselor mari:

- Angiografie coronariană RM;
- Detectarea bolii coronariene ischemice (BCI) – RM de perfuzie cu administrare de substanțe vasodilatatorii sau RM de stres cu dobutamină;
- Pacienți simptomatici cu probabilitate intermediară pretest pentru BCI, ECG neinterpretabil sau incapacitate de a efectua test de efort;
- Pacienți simptomatici cu suspiciune de anomalie coronariană;
- Pacienți cu stenoză de semnificație hemodinamică incertă dovedită de RM cardiacă;
- Evaluarea funcției cardiace postinfarct sau în insuficiența cardiacă la pacienții cu ecogenitate redusă;
- Evaluarea localizării și a extensiunii necrozei miocardice;
- Studii de viabilitate miocardică înainte de revascularizare;
- Evaluarea miocarditelor și a infarctului miocardic cu coronare normale;
- Evaluarea bolilor congenitale complexe, incluzând anomalii coronariene, ale vaselor mari, ale cavităților și ale valvelor cardiace;
- Detecția și evaluarea tumorilor cardiace sau pericardice;
- Evaluarea cardiomiopatiilor (cardiomiopatic hipertrofică forma apicală, forme etiologice de cardiomiopatie dilatativă, displazie aritmogenă VD, cardio-

miopatie restrictivă, încărcare miocardică cu fier);
- Evaluarea valvulopatiilor native sau protetice la pacienții cu ecogenitate redusă transtoracică și dificultate de evaluare transesofagiană;
- Evaluarea anatomiei venelor pulmonare înainte de ablația cu radiofrecvență a fibrilației atriale;
- Explorarea într-o singură investigație a perfuziei miocardice, viabilității miocardice și anatomiei coronariene (deși tehnica nu este cea preferată pentru depistarea stenozelor coronariene, având o rezoluție spațială și timp de achiziție mai puțin favorabil decât angiografia prin tomografia computerizată).

Figura 4.13. Examen de RM cardiacă: VS mărit în dimensiuni cu aspect „în clepsidră", prezentând în regiunea apicală o voluminoasă imagine adițională saculară (anevrism) cu perete extrem de subțire şi parțial trombozat (din colecția conf. dr. Ioana Lupescu)

Limitele tehnicii. Principala limitare a tehnicilor de RM este reprezentată de imposibilitatea de efectuare a examinării la pacienți care prezintă implanturi feromagnetice. În mod particular, se ridică problema siguranței RM la pacienții cu „implanturi" cardiovasculare de tipul stenturilor, protezelor valvulare etc. Rămâne contraindicată RM la pacienții cu pacemakere sau cu defibrilatoare, neurostimulatoare, implanturi cohleare, pompe de insulină, prezență de fragmente metalice în sistemul nervos central sau la nivel ocular. Prezența unui cateter Swan-Ganz de termodiluție (cu sonde de conductanță) poateduce la încălzire locală și topirea sondei. Claustrofobia limitează accesul la această investigație.

Investigarea RM poate fi necesară în patologii CV cu risc matern și fetal în sarcină, cum ar fi displazia aritmogenă de VD, cardiomiopatia peripartum sau depistarea de boli congenitale complexe materne sau fetale. Datele privind siguranța examenului RM în sarcină sunt deocamdată sărace mai ales în ceea ce privește primele 12 săptămâni de sarcină. Din trimestrul doi de sarcină, RM este în general acceptată, preferabil fără substanță de contrast. Nu sunt dovedite până în prezent efectele adverse ale RM asupra sarcinii [7, 12].

Efectele adverse ale substanței de contrast sunt mai rare decât în cazul mediilor de contrast folosite la tomografia computerizată. Reacțiile alergice la aceste substanțe sunt rare. Deși pentru mult timp nu au fost considerate nefrotoxice, substanțele de contrast pe bază de gadolinium au fost implicate în ultimul deceniu în apariția a aproximativ 200 de cazuri de fibroză sistemică nefrogenă

la pacienții cu insuficiență renală la care s-a administrat contrast pe bază de gadolinium [8]. La început boala se manifestă prin modificări tegumentare cu evoluție fibrozantă, care poate duce la limitări în mobilizarea articulațiilor, în paralel dezvoltându-se fibroza organelor interne (cu preponderență în ficat, plămâni, mușchi, inimă). Mecanismul patogenic nu este cunoscut în totalitate, dar EMEA a emis în 2009 atenționări.

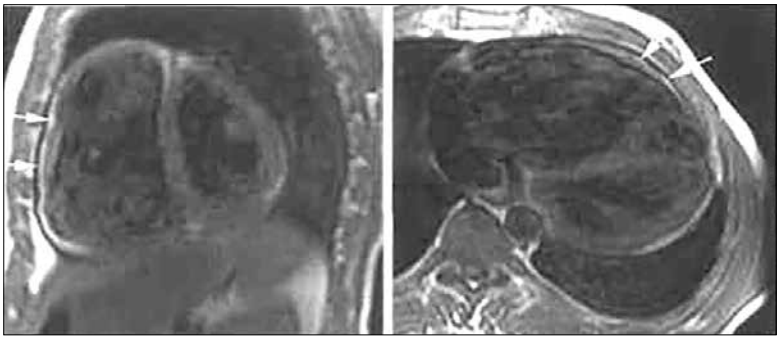


Figura 4.14. Examen de RM cardiacă. Postadministrare de substanță de contrast cu gadolinium: ventriculul drept dilatat, cu perete subțire, de aspect trabecular spre versantul diafragmatic (din colecția conf. dr. Ioana Lupescu)

4.14. Studiul electrofiziologic intracardiac

Studiul electrofiziologic intracardiac reprezintă metoda de diagnostic invaziv, intracardiac al tulburărilor de ritm și de conducere, al aritmiilor cardiace.

SEF constituie, de asemenea, și primul pas pentru deciziile în tratamentul intervențional, fie că acestea constau în implantarea unor dispozitive antiaritmice, fie că ghidează tratamentul ablativ al aritmiilor.

Sunt indicate aprecierea rezultatelor unor tratamente, inclusiv farmacologice anterioare, sau realizarea stratificării riscului vital al unor aritmii ori al morții subite.

Tehnica SEF presupune, în esență, pe de o parte, înregistrarea pasivă a semnalelor electrice intracardiace din apropierea structurilor țesutului de conducere și din cavitățile cardiace, iar pe de altă parte stimularea/pacingul acestor structuri și înregistrarea efectelor acestuia.

Înregistrările sunt efectuate prin intermediul unor catetere-electrod, mai exact prin niște conductori metalici subțiri izolați, acoperiți de materiale plastice sintetice ca dacronul sau poliuretanul, care le fac maleabile și mai ușor de plasat în diverse zone intracardiace. La capătul distal aceste catetere se termină cu mici inele metalice – 2, 4 sau chiar 10 sau 20 – și la capătul proximal extravascular se continuă cu conectoare ce vor face legătura cu consola de electrofiziologie,

de fapt cu un electrocardiograf cu mai multe canale, care filtrează și amplifică semnalele intracardiace.

Cateterele pot avea curbe fixe sau diverse curbe și înclinări modificabile din exterior pentru a facilita contactul cu endocardul în mod precis și dirijat sub controlul extern radioscopic. Forma și numărul de electrozi distali de înregistrare pot fi diferiți în funcție de scopul pentru care se utilizează cateterele-electrod. Introducerea acestora se face endovascular, percutan – foarte frecvent prin venele femurale, dar și prin alte aborduri: vena jugulară internă sau externă, vena subclavie sau chiar vena antecubitală. Uneori, în special pentru electrofiziologia intervențională, abordul poate fi și arterial (pentru accesul în ventriculul stâng retrograd transaortic).

Plasarea cea mai frecventă a cateterelor pentru un SEF bazal, obișnuit este: un cateter cuadripolar (cu patru electrozi distali) în atriul drept, un al doilea cuadripolar în ventriculul drept și un cateter octa-/decapolar transtricuspidian în zona fasciculului His. Frecvent se completează cu încă un electrod decapolar introdus în sinusul coronar pentru înregistrarea epicardică a semnalelor din zona cordului stâng.

Introducerea cateterelor-electrod se face cel mai des prin tehnica Seldinger similară celei din cateterismul cardiac clasic, doar că aici este necesară plasarea prin puncții venoase separate a mai multor teci percutane endovasculare.

Cateterele pot avea diverse mărimi, adesea fiecare de 5F, 6F sau 7F, iar electrozii distali metalici de înregistrare pot avea 2, 4 sau chiar 8 mm lungime, separați între ei de 2-5 mm de conductor izolator.

Alte aborduri pot fi: transseptal atrial prin puncție transseptală și trecerea din atriul drept prin *fosa ovalis* în atriul stâng sau percutan prin puncție pericardică și abord epicardic. SEF poate fi efectuat și în timpul unor intervenții pe cord deschis prin contact direct pentru cartografierea/mappingul epicardic al unor aritmii.

Pregătirea pacientului este o etapă importantă. În general, bolnavii nu cunosc procedura SEF și de aceea sunt necesare explicații clare despre modul în care va decurge această investigație și care va fi beneficiul ei. Trebuie expuse și eventualele riscuri și complicații procedurale înainte de a cere acordul pacientului sau părinților/tutorelui pentru efectuarea acesteia. Trebuie să se ia în calcul sedarea pre- și intraprocedurală fie cu derivați de benzodiazepină și/sau narcotice, eventuala prezență a unui medic anestezist, statutul anticoagulării, prezența sau întreruperea medicației, în special antiaritmice. Toate acestea pot influența rezultatul și interpretarea SEF.

Personalul echipei care efectuează SEF este reprezentat de un cardiolog cu experiență în procedurile de electrofiziologie diagnostică și intervențională, 1-2 asistenți și tehnicieni familiarizați și pregătiți pentru efectuarea SER. În multe laboratoare de electrofiziologie intervențională există tehnicieni care programează

și manipulează în timp real computerele ce afișează imagistica integrată pentru cartografierea tridimensională.

Dotarea tehnică a laboratorului de electrofiziologie este complexă și presupune cel puțin următoarele:

- facilități de radioscopie cu posibilități de scopie în diverse planuri și capacități de înregistrare și de redare a imaginilor;
- masa radiotransparentă;
- stimulatoare cardiace programabile, cu programare în milisecunde și cu minim trei extrastimuli;
- sistem-consolă de achiziții electrocardiografice filtrate și amplificate multicanal;
- ecrane multiple de afișare în sala și în camera de comandă;
- echipament de resuscitare și defibrilare, de preferat bifazic și cu padele dispozabile aplicate cutan și declanșarea de la distanță a cardioversiei/defibrilării;
- pulsoximetru;
- injectomate;
- generator de radiofrecvență/crio;
- analizoare pentru sondele de pacemaker;
- programatoare pentru dispozitivele implantabile, SEF putând fi efectuat și prin intermediul programelor cu care unele stimulatoare sau defibrilatoare implantabile sunt dotate.

Nu în ultimul rând este necesară respectarea unor principii cum sunt:

- menținerea siguranței și igienei regimului de radiații X;
- menținerea siguranței și izolării electrice;
- controlul și prevenirea infecțiilor.

Înregistrarea electrogramelor intracardiace. Un protocol al SEF bazal presupune ca după poziționarea intracardiacă a cateterelor-electrod să se realizeze înregistrarea activității electrice intracardiace – electrograma intracardiacă. Diferența semnificativă dintre înregistrările ECG de suprafață și electrogramele intracardiace constă în faptul că ECG de suprafață prezintă o sumație a activității electrice cardiace, pe când electrogramele intracardiace înregistrează doar activitatea electrică a unor mici zone ale inimii aflate în imediata vecinătate a electrozilor metalici aplasați pe cateterul-electrod – frecvent bipolare (între doi electrozi intracardiaci).

Electrogramele intracardiace inițial au fost înregistrare analog, cu peniță cu jet de cerneală asemănător electrocardiogramei, dar amplificate și filtrate. În prezent, aceste operațiuni sunt realizate digital prin programe computerizate. Afișarea electrogramelor intracardiace se face simultan de la mai multe nivele și locații intracardiace în paralel cu una-trei conduceri ale ECG de suprafață.

Frecvent, înregistrările bazale sunt formate din electrograma de la nivelul superior al atriului drept în zona nodului sinusal, două-cinci electrograme din zona fasciculului His, două-cinci electrograme din sinusul coronar și o electrogramă de la apexul ventriculului drept. Evident, există multe alte posibilități în funcție de scopul urmărit în timpul SEF.

Tehnici de pacing. Electrogramele intracavitare înregistrate pasiv, tehnicile de pacing/stimulare intracardiacă sunt cele care definesc caracteristicile electrice ale țesutului de conducere, ale miocardului atrial și ventricular de lucru, dar și direcțiile și vitezele de propagare ale depolarizării intracardiace [5].

Cele două tehnici majore de pacing sunt: tehnica extrastimulului, ce permite scanarea întregii diastole electrice atriale și ventriculare, și tehnica pacingului incremental (crescător ca frecvență). Ambele tehnici sunt folosite și pentru inițierea unor tahiaritmii prin reintrare sau automatism în vederea localizării și identificării mecanismelor și/sau circuitelor ori focarelor responsabile de aritmii [6]. Pe Figura 4.18 se poate observa cum un extrastimul la sfârșitul unui teren de opt stimuli determină inițierea unei tahicardii supraventriculare.

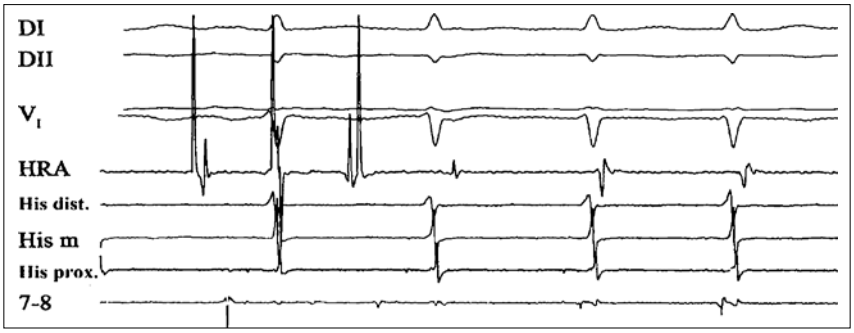


Figura 4.15. Inițierea tahicardiei (prin reintrare în nodul atrioventricular lent-rapid)

Alte tehnici de pacing sunt: *overdrive* – stimularea fixă mai rapidă decât ritmul de bază, *burst* („rafală") pacing foarte rapid și fix, dar pentru o perioadă foarte scurtă, *ramp* (pacing rapid, dar cu o scădere mică, fixă între stimuli succesivi).

Conducerea și perioadele refractare. Definirea vitezei de conducere a depolarizării în anumite structuri cardiace și definirea perioadelor refractare ale acestora reprezintă unul dintre scopurile principale ale SEF.

Stimularea atrială permite aflarea perioadei refractare a miocardului atrial, dar și a caracteristicilor de conducere ale nodului atrioventricular (NAV), respectiv perioada refractară a acestuia și punctul de apariție a blocului de gradul II tip 1 respectiv tip 2, permite interogarea funcției nodului sinusal prin măsurarea timpilor de recuperare ai nodului sinusal (TRNS), respectiv TRNS corectat (TRNSc).

Valorile normale sunt TRNS= maxim 1500 ms, respectiv TRNSc = maxim 550 ms cu variații în funcție de grupa de vârstă și de literatura consultată.

Stimularea ventriculară permite măsurarea perioadei refractare ventriculare, evaluarea conducerii retrograde atrioventriculare și a răspunsului ventricular la extrastimuli sau pacing incremental, sau a pace-mappingului pentru localizarea unui focar de automatism ventricular prin comparație cu morfologia în 12 conduceri ale tahicardiei ventriculare clinice spontane înregistrate anterior.

Tehnici moderne de mapping și de navigație. Sistemele de imagistică integrate și eco-intracardiace permit realizarea unor hărți 3D/4D spațiotemporale ale depolarizărilor intracavitare. Aceste prelucrări ale semnalelor sunt posibil de suprapus și peste achiziționări 3D ale cavităților cardiace obținute anterior prin mijloace imagistice de tipul tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare ori în timp real prin reconstrucția 3D a ecografiei intracardiace.

Indicațiile majore ale SEF corespund ghidului comun ACC/AHA/NASPE (actualmente *Heart Rhythm Society*, HRS) [7]:

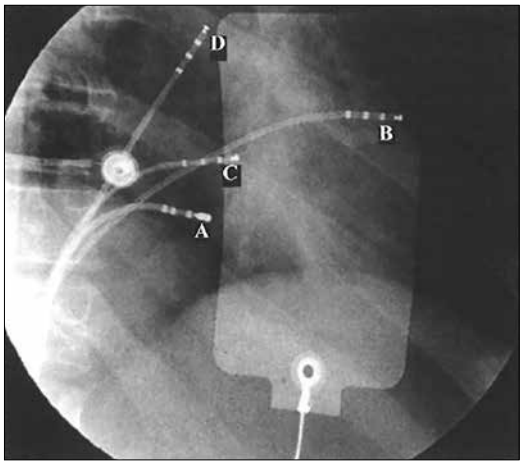


Figura 4.16. Studiu electrofiziologic intracardiac pentru terapia ablativă cu radiofrecvență. A – electrod de ablație; B – electrod de stimulare a ventriculului drept; C – electrod de înregistrare a potențialului fasciculului His; D – electrod poziționat în atriul drept

- evaluarea funcției nodului sinusal la pacienții la care disfuncția de nod sinusal nu a fost dovedită sau la care evaluarea conducerii NAV poate ajuta alegerea tipului de pacemaker;
- blocul atrioventricular dobândit la pacienții la care se suspectează, dar nu s-a dovedit prezența bolii de țesut de conducere la nivelul rețelei His-Purkinje;
- deficiențele de conducere intraventriculare cronice la pacienți simptomatici sau care necesită terapie ce poate accentua gradul de bloc;
- tahicardiile cu complex QRS subțire prost tolerate sau fără răspuns la terapia antiaritmică ori la pacienți care preferă ablația terapiei farmacologice;
- tahicardiile cu complex QRS larg ce necesită un diagnostic corect pentru alegerea terapiei;
- sindromul WPW ce necesită evaluare pentru terapia ablativă sau care prezintă sincope neexplicate ori istorie familială de moarte subită;
- sindromul de QT prelungit ce prezintă sincope sau pentru testarea efectelor proaritmice ale unor medicații;

- sincope de cauză necunoscută;
- supraviețuitorii unei morți subite resuscitate;
- palpitații neexplicate, tahicardii ventriculare nesusținute sau extrasistole ventriculare cu caracter de complexitate; în mod evident, acestea reprezintă indicații bazale majore și de clasa I în imensa lor majoritate, dar trebuie interpretate în contextul patologiei cardiace prezente, funcției ventriculare sau terapiei anterioare.

Complicațiile SEF sunt legate atât de procedura de cateterizare, cât și de manevrele specifice ale SEF: hematom la locul de puncție, hemoragie locală, tromboflebită, complicații embolice, pericardită și tamponadă, pneumotorax, hipotensiune și rarisim, chiar moarte.

De multe ori, SEF reprezintă doar primul pas către terapia electrofiziologică intervențională ablativă și se efectuează într-o singură procedură cu aceasta.

4.15. Cateterismul cardiac

Cateterismul cardiac reprezintă o metodă minim-invazivă de investigație a aparatului cardiovascular, realizată prin introducerea unor catetere în cavitățile inimii. Calea de introducere a sondei poate fi o arteră periferică (pentru investigarea inimii stângi) sau o venă periferică (pentru investigarea inimii drepte) [1].

Această metodă permite evaluarea unui șir de parametri:

- efectuarea angiocardiografiei;
- măsurarea presiunilor din vase și din cavitățile inimii;
- efectuarea oximetriilor și obținerea curbelor de diluție pentru măsurarea debitului cardiac;
- înregistrarea potențialelor intracardiace (folosind sonde-electrod).

Cateterismul cardiac este o investigație care se utilizează pentru a confirma sau completa datele obținute prin tehnici neinvazive, având o mare acuratețe în caracterizarea leziunilor complexe. Cateterismul cardiac confirmă/infirmă prezența unei maladii cardiace presupuse, definește severitatea ei anatomică și fiziopatologică, și demască existența unor afecțiuni asociate, jucând astfel un rol important în aprecierea managementului ulterior al pacientului investigat.

Angiografia coronariană diagnostică (numită și coronarografie) este la momentul actual, componentul principal al cateterismului cardiac, estimându-se circa 4 000 de proceduri, realizate anual, în Republica Moldova.

Scopul este de a examina întregul arbore coronarian (atât arterele coronare native, cât și grefele de bypass) în timpul înregistrării detaliilor despre anatomia coronariană, care include: patternul distribuției arteriale, patologia anatomică sau funcțională (ateroscleroza, tromboza, anomaliile congenitale sau spasmul coronarian focal), precum și prezența colateralelor inter- și intracoronariene.

Prin efectuarea unei serii de injecții cu contrast, sub vederi angulate atent alese, folosind imagistica cu raze X de înaltă rezoluție, este posibil să se definească toate porțiunile circulației arteriale coronariene, chiar și până la vasele de calibru mic (0,3 mm), putând fi evitate artefacte din cauza suprapunerii vasculare. Procedura este efectuată în mod tipic în 30 de minute sau mai puțin, sub anestezie locală, cu o rată de complicații <0,1%.

În prezent nu există alte tehnici imagistice care ar oferi o imagine a circulației coronariene la fel de detaliată. Deși există tehnici neinvazive, precum angiografia prin rezonanță magnetică (MRA), tomografia computerizată cu detectori multipli (MDCT) și cea cu fascicul de electroni (EBCT), care și-au îmbunătățit rezoluția și sunt considerate teste eficace de screening pentru pacienții cu simptome certe de ischemie, coronarografia, începând ca o procedură de diagnosticare, se poate schimba imediat într-o procedură terapeutică definitivă (intervenție coronariană percutană sau PCI), efectuată prin aceeași cale de acces. Chiar și așa, angiografia coronariană este limitată doar la examinarea lumenului coronarian, fără a oferi informații despre suprafața endotelială, conținutul plăcii, peretele vasului sau fiziologia fluxului coronarian (cu excepția metodei indirecte de evaluare). În pofida acestor limitări, angiografia coronariană selectivă încă rămâne standardul de aur pentru evaluarea anatomiei coronariene [1, 2].

Scurt istoric. Conceptele actuale despre patologia cardiacă se bazează pe un rezervor enorm de cunoștințe din domeniul fiziologiei și anatomiei, care derivă din ultimii 80 de ani de experiență în laboratorul de cateterism cardiac.

Potrivit afirmațiilor lui André Cournand [3], cateterismul cardiac a fost pentru prima dată efectuat (și astfel numit) de către Claude Bernard, în 1844. Subiectul investigat a fost un cal, iar ventriculele drept și stâng au fost abordate retrograd prin vena jugulară și artera carotidă. Într-un reviu excelent al istoriei cateterismului cardiac, angiografiei și cardiologiei intervenționale, Mueller și Sanborn descriu și citează referințe despre experimentele lui Stephen Hales ș.a., a căror muncă o antedatează pe cea a lui Claude Bernard. Deși Claude Bernard poate nu a fost primul care a efectuat cateterismul cardiac, aplicarea atentă de către el a metodei științifice pentru studiul fiziologiei cardiace, folosind un cateter cardiac, a demonstrat valoarea enormă a acestei inovații tehnice. A urmat apoi o eră de investigare a fiziologiei cardiovasculare la animale, rezultând dezvoltarea multor tehnici și principii importante (măsurarea presiunilor, metoda lui Fick de calculare a debitului cardiac), aplicate apoi direct asupra pacientului cu patologie cardiovasculară.

Werner Forssman este considerat primul care a introdus un cateter în cordul uman. La vârsta de 25 de ani a introdus un cateter ureteral într-o venă a brațului său stâng și a avansat cu el, sub control fluoroscopic, până în atriul drept.

Forssman s-a deplasat apoi până la departamentul de radiologie, unde a fost localizată poziția cateterului printr-o radiografie toracică.

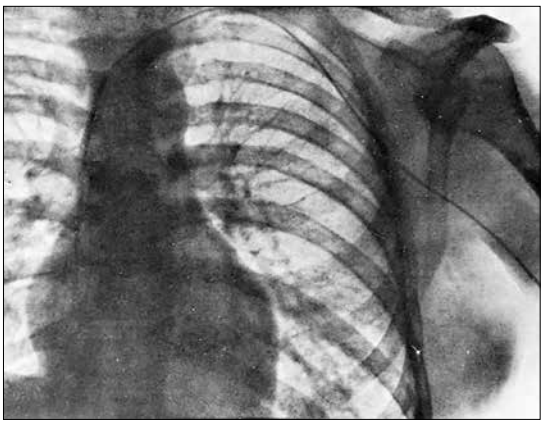


Figura 4.17. Primul caz de cateterism cardiac documentat

Primul caz de cateterism cardiac documentat. La vârsta de 25 de ani, în timp ce studiază chirurgia clinică la Eberswalde, Werner Forssmann a trecut un cateter de 65 cm prin una din venele sale antecubitale, până când vârful lui a pătruns în atriul drept. Apoi a mers la departamentul de radiologie, unde a fost efectuată această roentgenogramă (Klin Wochenschr 1929;8:2085. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York).

În următorii doi ani, Forssmann a continuat să efectueze studii de cateterism, inclusiv șase încercări suplimentare de a se „autocateteriza". Critica lui Bitter, bazată pe o convingere nefondată a pericolului experimentelor sale, a contribuit la redirecționarea preocupărilor lui Forssmann, acesta alegând, în cele din urmă, o altă carieră legată de catetere – cea de medic urolog [5]. Cu toate acestea, el a împărțit Premiul Nobel pentru Medicină cu André Cournand și Dickinson Richards în 1956, pentru contribuțiile și anticipările sale.

Obiectivul inițial al lui Forssman a fost obținerea unui mijloc de administrare directă a medicamentelor la nivelul cordului. El a scris: „*Dacă acțiunea cardiacă încetează brusc, așa cum se observă în starea de șoc sau în bolile de inimă, în timpul anesteziei sau otrăvirii, apare necesitatea livrării medicamentelor la nivel local. În astfel de cazuri, injectarea intracardiacă de medicamente poate fi salvatoare de viață. Cu toate acestea, procedura poate fi periculoasă, din cauza incidențelor de lacerare a arterelor coronare și a ramurilor lor, care duc la tamponadă cardiacă și, respectiv, la moarte. Din cauza unor astfel de incidente, se așteaptă de multe ori până în ultimul moment, fiind irosit timpul prețios. De aceea, am început să caut un nou mod de abordare a inimii și am cateterizat partea dreaptă a inimii prin sistemul venos."* [5].

Alții, însă, au apreciat potențialul de a utiliza tehnica Forssman ca un instrument de diagnosticare. În 1930, Klein a raportat 11 cateterizări ale cordului drept, inclusiv abordarea ventriculului drept și măsurarea debitului cardiac folosind principiul lui Fick. În 1932 Padillo și colaboratorii săi au raportat date despre cateterismul cardiac drept și măsurarea debitului cardiac la doi subiecți

[3]. Cu excepția acestor câteva studii timpurii, aplicarea cateterismului cardiac pentru a studia circulația în stări normale și patologice a fost fragmentară, până la rezultatele lui André Cournand și Dickinson Richards, care au produs separat și în colaborare o serie remarcabilă de investigații asupra fiziologiei inimii drepte la om [7, 8, 9].

Evoluțiile ulterioare au venit rapid în anii 1950 și 1960. Cateterismul cardiac stâng a fost raportat pentru prima dată de Zimmerman ș.a. [10], de Limon-Lason și Bouchard [11], în 1950. În 1953, Seldinger dezvoltă tehnica percutană, în vederea cateterizării ventriculului stâng și drept.[12] Cateterizarea transseptală a fost dezvoltată pentru prima dată de Ross [13] și Cope [14], în 1959, și a devenit rapid acceptată ca tehnică standard.

Coronarografia selectivă a fost raportată de Sones ș.a., în 1959, și a fost perfectată la un nivel de excelență remarcabilă de-a lungul anilor care au urmat [14, 15]. Angiografia coronariană a fost modificată pentru o abordare percutanăde Ricketts și Abrams [17], în 1962, și Judkins [18], în 1967. În 1970, Swan și Ganz au introdus tehnica de cateterism cu ajutorul sondei cu balonaș, făcând astfel posibilă aplicarea cateterismului și în afara laboratoarelor convenționale de cateterism [19].

Indicații pentru efectuarea coronaroangiografiei

Patologia arterelor coronare este abordată invaziv distinct în funcție de forma clinică. Astfel, în ***angina pectorala stabilă***, angiografia coronariană are rol diagnostic, de stabilire a riscului și a prognosticului, și de planificare a strategiei terapeutice [20, 21, 22]. În ***sindroamele coronariene acute (SCA) – angina instabilă, infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NON-STEMI)*** – atitudinea invazivă depinde (conform Ghidurilor Europene [23] și Ghidurilor Americane [24, 25]) de riscul ischemic și de recurența simptomelor. În cazul ***infarctului cu supradenivelare de segment ST (STEMI)***, atitudinea preferată este invazivă precoce, cu evaluarea anatomiei coronariene și reperfuzie cât mai rapidă prin intervenție coronariană percutană primară.

Angina pectorală stabilă

Arteriografia coronariană, în cazul anginei pectorale stabile, este recomandată pacienților cu risc înalt. Algoritmul de stratificare a riscului în boala coronariană stabilă se bazează pe evaluarea neinvazivă, stabilită în raport cu probabilitatea pretest de boală coronariană, și anume:

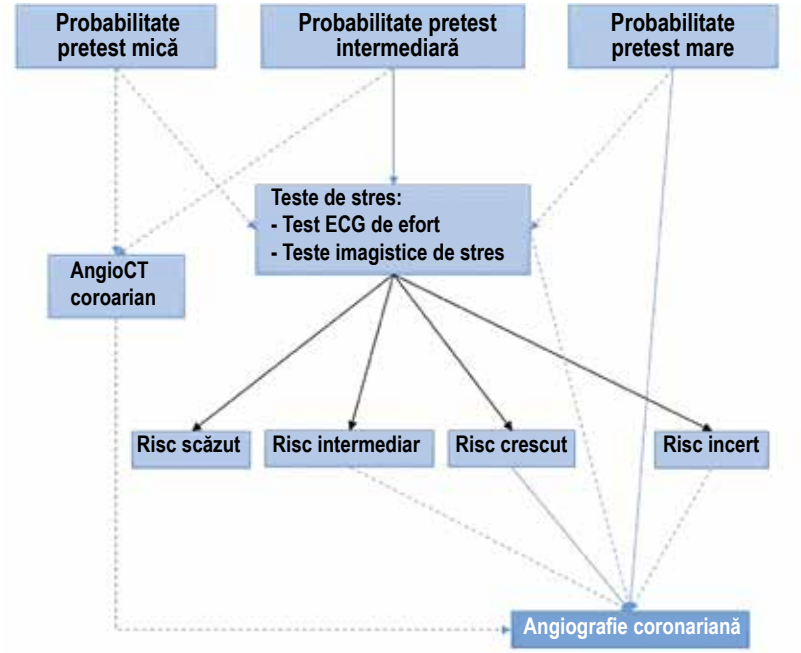


Figura 4.18. Reprezentarea schematică a evaluării diagnostice a unui pacient cu angină pectorală stabilă (fără antecedente de revascularizare)

Liniile continue reprezintă indicații de clasa I, iar cele punctate – indicații de clasa II. Pe baza caracterelor durerii toracice, a vârstei și a genului pacientului, probabilitatea pretest de boală coronariană ischemică (BCI) poate fi estimată ca foarte mică (<5%), mică (5-10%), intermediară (10-90%) și crescută (>90%). În cazul pacienților simptomatici, cu probabilitate pretest mare de BCI, angiografia coronariană are indicații de clasă IA. Pacienții cu probabilitate intermediară sau mică vor efectua inițial teste neinvazive. Testul ECG de efort, în scop diagnostic, are la acești pacienți indicații de clasă IA în cazul probabilității intermediare și IIb în cazul probabilității reduse. Pacienții cu probabilitate mare pot efectua inițial test de efort (indicație IIb pentru diagnostic), util mai ales pentru evaluarea prognostică și stratificarea riscului. Pacienții cu elemente de risc crescut la evaluările neinvazive vor efectua ulterior angiografie coronariană. Angiografia CT coronariană poate fi efectuată în cazul pacienților cu probabilitate intermediară (indicație IIa) sau mică (IIb). În cazul depistării unor stenoze >50% sau a unor leziuni cu semnificație incertă, se recomandă evaluarea suplimentară prin coronarografie.

Risc înalt (mortalitate >3 %/an):

1. Disfuncție ventriculară stângă severă de repaus (FEVS < 35 %).
2. Disfuncție ventriculară stângă severă la efort (FEVS < 35 %).
3. Test ECG de efort pozitiv, cu criterii de severitate.

4. Defecte mari de perfuzie la scintigrafia de stres sau defecte multiple.
5. Defecte fixe, întinse, de perfuzie, dilatația ventriculară și captarea pulmonară de radioizotop (T1-201).
6. Tulburări de cinetică pe mai mult de două segmente la ecocardiografia de stres, la doze mici de dobutamină (<10 μg/kg/min).
7. Ischemie extensivă la ecocardiografia de stres.

Risc intermediar (mortalitate 1-3 %/an):

1. Disfuncție ventriculară stângă ușor-moderată (FEVS 35-49 %).
2. Scor de risc intermediar la testul ECG de efort.
3. Defecte moderate de perfuzie la scintigrafia miocardică de stres.
4. Tulburări limitate de cinetică la ecocardiografia de stres, induse de doze mari de dobutamină.

Risc redus (mortalitate <1 %/an):

1. Scor de risc redus la testul ECG de efort.
2. Defecte mici sau absente la scintigrafia miocardică de stres.
3. Absența tulburărilor de cinetică la ecocardiografia de stres sau tulburări minime.

Arteriografia coronariană, ca prima metodă de evaluare la pacienții cu angină pectorală stabilă, este recomandată supraviețuitorilor unui episod de moarte subită sau celor cu aritmii ventriculare maligne, precum și pacienților cu boală coronariană cronică ce dezvoltă manifestări de insuficiență cardiacă.

Coronarografia cu scop diagnostic are următoarele indicații: [21]

- angina pectorală stabilă severă (clasa canadiană III sau IV) cu probabilitate pretest mare de boală coronariană ischemică și control medicamentos inadecvat (Clasa I, B);
- supraviețuitorii unui stop cardiorespirator resuscitat (Clasa I, B);
- pacienții cu aritmii ventriculare severe (Clasa I, C);
- pacienții revascularizați cu recurență precoce a simptomatologiei cu angină pectorală moderată și severă (Clasa I, C);
- pacienții cu diagnostic incert după testele neinvazive sau rezultate contradictorii între mai multe metode neinvazive, cu risc intermediar sau înalt de boală coronariană ischemică (Clasa IIa, C);
- pacienții cu risc crescut de restenoză după angioplastie efectuată într-o zonă cu risc înalt (Clasa IIa, C).

Coronarografia pentru evaluarea riscului și prognosticului are, conform Ghidului European de management al anginei stabile [21], următoarele indicații:

- bolnavii cu risc crescut de evenimente adverse la evaluările neinvazive, chiar dacă simptomatologia lor este ușoară sau moderată (Clasa I, B);
- angina pectorală stabilă severă (clasa canadiană III sau IV), mai ales cu control medicamentos inadecvat (Clasa I, B);
- angina pectorală stabilă la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chi-

rurgicale majore necardiace, cu risc intermediar sau crescut la testările neinvazive (Clasa I, B);
- pacienții cu diagnostic incert după testele neinvazive sau rezultate contradictorii între mai multe metode neinvazive, cu risc intermediar sau înalt de boală coronariană ischemică (Clasa IIa, B);
- pacienții cu risc crescut de restenoză după angioplastie efectuată într-o zonă cu risc înalt (Clasa IIa, C).

Există și alte indicații de coronaroangiografie menționate în ghiduri [22, 24] pentru angina stabilă:
- bolnavii cu angină pectorală clasa canadiană III sau IV ameliorată sub tratament la clasa I sau II (Clasa IIa, B);
- existența unor evaluări neinvazive seriate efectuate cu aceleași protocoale și sub tratament similar ce arată afectarea progresivă (Clasa IIa, C);
- pacienții cu angină care nu pot efectua teste neinvazive și riscul nu poate fi stratificat prin alte metode (Clasa IIa, C);
- pacienții cu angină clasa canadiană I sau II cu intoleranță la tratamentul medicamentos sau care nu răspund la tratamentul medicamentos (Clasa IIa, C);
- pacienții cu profesie cu risc înalt (piloți, șoferi de autobuz etc.) cu teste de stres anormale, dar fără caracteristici cu risc înalt (Clasa IIa, C).

Există și indicații ale coronarografiei conform Ghidului American de utilizare adecvată a cateterismului cardiac [24], potrivit căruia indicațiile clinice sunt împărțite în trei categorii:

1. Evaluarea coronariană este adecvată pentru indicația clinică.

2. Evaluarea este incertă pentru anumite indicații.

3. Utilizarea angiografiei coronariene este inadecvată pentru o anumită indicație.

Criteriile definitorii pentru categoria indicației sunt prezența sau absența simptomatologiei și rezultatelor testelor neinvazive.

În cazul pacienților fără boală coronariană cunoscută (fără antecedente de revascularizare, fără stenoze cunoscute ≥50%) și fără evaluare neinvazivă disponibilă, coronarografia este considerată inadecvată la pacienții cu risc mic și intermediar, și la cei cu probabilitate pretest mică.

În cazul bolnavilor fără boală coronariană cunoscută și la care sunt disponibile rezultatele evaluărilor neinvazive (test ECG de efort, teste imagistice de stres), utilizarea coronarografiei poate fi adecvată (la pacienții simptomatici cu criterii de risc înalt la testările neinvazive sau cu risc intermediar la testele imagistice de stres sau cu rezultate discordante, echivoce sau neinterpretabile la probele de stres); incertă (la bolnavii simptomatici cu risc intermediar la testul ECG de efort, pacienți asimptomatici cu risc intermediar, scăzut sau rezultate discor-

dante, echivoce, neinterpretabile la testele de stres) sau inadecvată (la bolnavii asimptomatici cu risc scăzut la testele de stres).

Pentru pacienții cu boală coronariană cunoscută (revascularizare sau stenoze ≥50%), se ia în considerare gradul de control al simptomatologiei și modificarea statutului clinic. Astfel, în cazul agravării simptomatologiei sau anginei limitante – efectuarea coronarografiei este considerată adecvată, în prezența criteriilor de risc crescut sau intermediar la testele neinvazive, și incertă, în prezența criteriilor de risc scăzut.[24]

Coronarografia diagnostică este considerată adecvată și la bolnavii simptomatici care asociază disfuncție de VS (FEVS < 50 %), tulburări noi de cinetică segmentară cu funcție globală normală; complicații semnificative presupuse a avea o etiologie ischemică, indiferent de prezența sau nu a simptomatologiei anginoase (cum ar fi regurgitarea mitrală ischemică).

O categorie de pacienți care provoacă discuții în literatură și în viața reală privind necesitatea efectuării coronarografiei sunt cei a- sau paucisimptomatici ori cu simptomatologie stabilă. Pentru aceștia, coronarografia apare ca adecvată în prezența criteriilor de risc crescut la testările neinvazive; incertă în prezența criteriilor de risc intermediar la testele neinvazive și la pacienții asimptomatici cu istoric de angioplastie percutană la nivel de trunchi comun neprotejat, inadecvată în prezența criteriilor de risc redus.

În situația în care pacientul a fost evaluat prin angioCT coronarian, efectuarea coronarografiei, [24] este adecvată în prezența unei leziuni ≥ 50 % (trunchi comun sau orice arteră coronară) la pacientul simptomatic sau în prezența unor leziuni a căror severitate nu este clară la nivel de trunchi comun, indiferent de prezența simptomatologiei sau cu altă localizare la pacienții simptomatici.

I. Sindroamele coronariene acute (SCA) – angină instabilă, infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST (NONSTEMI)

În acest caz, atitudinea invazivă, prin coronarografie, este indicată pentru majoritatea pacienților. Momentul efectuării este ales în funcție de mai mulți parametri:

Atitudinea invazivă de urgență – <120 min.	**IIa C**
− Angină refractară − Angină recurentă sub tratament însoțită de modificări ECG – subdenivelări de segment ST ≥2mm, unde T ample negative − Semne de insuficiență cardiacă sau instabilitate hemodinamică − Aritmii ventriculare maligne	
Atitudine invazivă precoce – <24 h	**IA**
− Scor GRACE ≥140 − Cel puțin un criteriu de risc înalt	
Atitudine invazivă în primele 72 h	**IA**
Prezența a cel puțin un criteriu de risc secundar Scor GRACE <140 și fără criterii primare de risc	

Atitudinea invazivă este indicată la pacienții cu risc ischemic mare (scor GRACE >140), cu criterii primare de risc crescut (modificări în dinamică ale enzimelor de necroză miocardică; modificări ECG evolutive – segment ST, unda T – însoțite sau nu de simptomatologie) [23], simptome recurente sau ischemie dovedită la testele neinvazive de stres (Clasa 1, A) [23].

Atitudinea conservatoare – fără angiografie în cursul spitalizării, dar cu posibilă angiografie ulterioară – este preferată la pacienții care îndeplinesc una din următoarele condiții:

- sunt fără recurență a simptomatologiei și fără semne de insuficiență cardiacă;
- fără modificări de la traseul ECG inițial sau pe traseele ulterioare;
- fără modificări ale enzimelor de necroză miocardică;
- fără ischemie inductibilă la testele de stres;
- cu risc mic pe baza scorurilor de risc și în absența criteriilor de risc înalt.

Femeile cu risc mic, fără creșterea enzimelor de cauză miocardică, tind să aibă o rată mai mare de evenimente adverse în cadrul atitudinii invazive precoce, care ar fi de evitat la acest grup; în cazul prezenței riscului crescut, beneficiul obținut prin atitudinea invazivă este comparabil cu cel al pacienților de gen masculin [23].

În Ghidul American de utilizare a cateterismului diagnostic [24], coronarografia diagnostică este considerată adecvată în toate SCA fără supradenivelare de segment ST, indiferent de scorurile de risc – GRACE sau TIMI (scăzut, intermediar sau crescut). Revascularizarea la nivelul arterei responsabile de SCA este adecvată în prezența caracteristicilor de risc mediu sau înalt; indicația este incertă în grupul de risc mic.

Tabelul 4.6. Criterii de risc înalt în sindroamele coronariene fără supradenivelare de segment ST

PRIMARE
– modificări în dinamică ale enzimelor de necroză miocardică – modificări ECG evolutive (segment ST, unda T), însoțite sau nu de simptomatologie
SECUNDARE
– diabet zaharat – boală renală cronică cu RFG < 60 ml/min/1,73 m^2 – disfuncție de VS (FEVS <40%) – angină precoce postinfarct – angioplastie coronariană percutană recentă – istoric de bypass aortocoronarian – risc GRACE intermediar sau înalt

II. Infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI)

Atitudinea de elecție este cea invazivă precoce, pentru evaluarea anatomiei coronariene și aplicarea reperfuziei cât mai rapide prin intervenție coronariană percutană primară (PCI).

Indicațiile angiografiei, respectiv ale terapiei de reperfuzie, în infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST:

- toți pacienții cu durere toracică <12 h și supradenivelare persistentă de segment ST sau bloc major de ramură stângă nou/presupus nou (Clasa I, A);
- în prezența semnelor clinice și/sau ECG de ischemie persistentă chiar dacă simptomatologia a debutat în urmă cu peste 12 ore (Clasa IIa, C);
- poate fi considerată la pacienții stabili, care se prezintă la 12-24 de ore de la debutul simptomelor (Clasa IIb, B);

Notă! Vezi în Anexa 1 lista completă a recomandărilor pentru efectuarea angiografiei coronariene, conform clasei și nivelului de indicații.

Contraindicații

În prezent, singura contraindicație absolută pentru arteriografia coronariană este refuzul unui pacient mental competent pentru a consimți procedura.

Contraindicațiile relative frecvent acceptate sunt prezentate în Tabelul 4.7. Deși aceste contraindicații sunt utilizate pe scară largă, există puține date cu privire la riscurile inerente efectuării procedurii de angiografie coronariană atunci când aceste probleme sunt prezente.

Tabelul 4.7. Contraindicații relative ale coronarografiei

– Insuficiență renală acută
– Insuficiență renală cronică din nefropatia diabetică
– Hemoragie gastrointestinală activă
– Febră inexplicabilă, care poate fi cauzată de o infecție sistemică
– Infecție activă netratată
– Accident vascular cerebral acut
– Anemie severă
– Hipertensiune arterială necontrolată
– Dezechilibru electrolitic sever, simptomatic
– Absența cooperării cu pacientul, cauzată de patologii psihice sau sistemice severe ale acestuia
– Boli concomitente severe, care scurtează drastic speranța de viață sau cresc riscul intervențiilor terapeutice
– Refuzul pacientului de a lua în considerare terapia definitivă, cum ar fi PCI, CABG sau înlocuirea valvulară
– Intoxicație cu remedii digitalice
– Reacția anafilactică documentată la mediul de contrast
– Patologie vasculară periferică severă, care limitează accesul vascular
– Insuficiență cardiacă congestivă decompensată sau edem pulmonar
– Coagulopatie severă
– Endocardita valvei aortice

Dintre contraindicațiile relative cunoscute, insuficiența renală a fost cea mai studiată [27, 28, 29, 30]. La acești pacienți a fost raportată o incidență de 10-40% a deteriorării semnificative a funcției renale în urma efectuării coronaroangiografiei. Riscul crește odată cu severitatea insuficienței renale preexistente [31]. La pacienții fără insuficiență renală preexistentă, riscul de a dezvolta o reducere semnificativă a funcției renale este de la 0 % până la 0,5 %. Mai mult de 75 % dintre pacienții care dezvoltă insuficiență renală se vor recupera complet, însă până la 10 % dintre cei care dezvoltă această complicație poate apărea deteriorarea permanentă a funcției renale, necesitând dializă. Nivelul creatininei bazale, genul masculin, diabetul zaharat și volumul de contrast introdus sunt predictori independenți ai dezvoltării insuficienței renale după injectarea substanței contrastante.

Pacienții diabetici cu insuficiență renală preexistentă sunt în mod particular predispuși la apariția insuficienței renale [29]. La pacienții cu risc de insuficiență renală poate fi benefică, conform unor studii [27, 30, 35], pretratarea cu fluide intravenoase sau cu manitol ori administrarea de furosemid intravenos postprocedural, precum și utilizarea mediilor de contrast neionice. Într-un studiu randomizat recent, hidratarea intravenoasă cu soluție salină de 0,45 % s-a dovedit a fi cel mai eficient mijloc de prevenire a agravării insuficienței renale la pacienții cu risc crescut, reducând riscul de agravare a insuficientei renale de la 40 % – cu furosemid și 28 % – cu manitol până la 11 % – cu hidratare intravenoasă [27]. Este important, de asemenea, ca volumul de contrast să fie redus la minimum, pentru a reduce riscul de insuficiență renală indusă de contrast.

Reacțiile majore la mediul de contrast sunt rare, dar la pacienții cu reacții anafilactoide cunoscute riscul de reacție ulterioară poate fi de 50 % [37, 38]. Pacienții cu tulburări cardiovasculare cunoscute, care administrează beta-blocant, prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea reacțiilor la mediul de contrast [38]. Studiile observaționale sugerează că pretratarea unui pacient predispus la reacție alergică cu un corticosteroid și/sau cu un H_1-H_2 histamino-blocant poate reduce acest risc la un nivel acceptabil, atunci când indicațiile pentru coronarografie justifică necesitatea acesteia [37, 38, 39, 40]. În singurul studiu randomizat care a abordat acest subiect, administrarea a două doze de corticosteroizi (înainte și după angiografie) a redus semnificativ incidența reacțiilor anafilactoide [41].

Utilizarea substanței de contrast neionice poate de asemenea reduce incidența reacțiilor anafilactice ulterioare [39, 40, 41].

Prezența insuficienței cardiace congestive decompensate crește riscul de complicații majore după angiografia coronariană. Deși sunt disponibile puține date pentru a defini cu exactitate riscul complicațiilor postprocedurale, se recomandă tratamentul insuficienței cardiace înaintea efectuării angiografiei coro-

nariene. În plus, este recomandabilă limitarea volumului de contrast și folosirea mediilor de contrast neionice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, cu scopul de a reduce efectele hemodinamice adverse ale mediului de contrast.

Este necesar de a menționa faptul că cele mai multe dintre contraindicațiile relative pot fi temporare sau reversibile și, prin urmare, dacă procedura poate fi amânată în condiții de siguranță, riscurile pot fi reduse.

1. **Ecografia intravasculară**

Ecografia intravasculară („Intravascular Ultrasound"-IVUS) este o procedură invazivă de analiză a peretelui vascular cu ajutorul ultrasunetelor, cu ajutorul unui cateter special care este introdus în lumenul vascular printr-o tehnică asemănătoare angioplastiei coronariene. Prin folosirea unor transductori speciali se obține o imagine a structurii peretelui vascular/coronarian pe toată circumferința sa. În vasele normale, imaginea IVUS prezintă trei straturi distincte: o demarcare netă între lumen și intimă, o medie sonolucentă, clară și o adventice ecodensă. Astfel pot fi identificate și caracterizate plăcile de aterom în faza subclinică a aterosclerozei [15, 40].

Tehnicile de „histologie virtuală" (VH-IVUS) permit analiza compoziției plăcii de aterom.

Complicațiile cateterismului cardiac și ale coronarografiei

Complicațiile severe, cu risc pentru viață, sunt rare (1/1000) și includ: infarctul miocardic, accidentul cerebral vascular, disecția aortei sau arterei coronare, ruptura cardiacă, embolia cu aer, pneumotoraxul, tromboembolismul pulmonar, aritmiile și complicațiile vasculare periferice. Complicațiile apar mai des la pacienți cu afecțiuni severe, de exemplu, la cei cu afectare de trunchi de coronară stângă, cu afecțiuni severe aortice sau cu vasculare periferice. Alte complicații des întâlnite sunt hematomul la locul puncției, angina, reacțiile vasovagale, reacțiile alergice la agenții de contrast și la medicamente.

Complicațiile vasculare periferice. Sunt complicații frecvente postprocedurale, iar riscul apariției lor este corelat cu:

- durata timpului de menținere a tecii arteriale
- lungimea tecii
- tratamentul anticoagulant
- tehnica extragerii tecii arteriale
- prezența hipertensiunii arteriale și a regurgitării aortice
- obezitatea

Majoritatea hematoamelor se resorb spontan și nu necesită intervenție. Dacă hematomul este în tensiune, prezintă suflu la acest nivel, are tendința la expansiune sau este foarte dureros, atunci foarte probabil s-a constituit un pseudoanevrism al arterei femurale [14, 25].

Pseudoanevrismul reprezintă o ruptură parțială a peretelui arterei femurale, care determină formarea unui fals anevrism. Diagnosticul este confirmat ecografic. Pseudoanevrismele simple (mici, cu „gât" îngust) pot fi tratate prin compresiune prelungită (20-30 de minute), sub ghidaj ecografic. Pseudoanevrismele mari sau complexe necesită tratament chirurgical [4, 26].

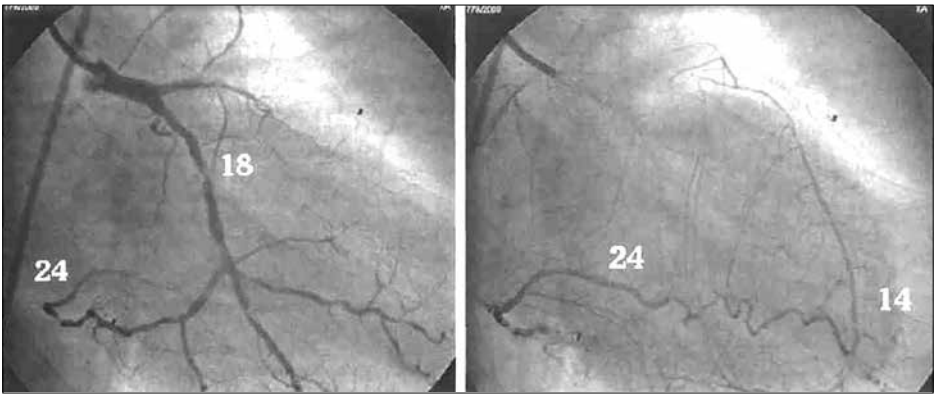


Figura 4.19. Coronara stângă în OAD 30-CAU20: A – faza precoce: ocluzie ADA segment 2, stenoză 70 % Cx (18); B – faza de injectare tardivă: reîncarcarea ADA segment 2 şi 3 (13, 14) prin circulație colaterală

Complicațiile hemoragice. Atunci când sângerarea la locul puncției continuă, în pofida unei compresiuni locale prelungite (>30 de minute), se recomandă să se utilizeze o metodă mecanică de clampare a vasului sau un dispozitiv hemostatic.

Trebuie verificat statutul anticoagulant și, la necesitate, să se antagonizeze efectul heparinei cu protamina. Este important de a reține că protamina în exces are efect anticoagulant. Astfel, 1 mg de protamină neutralizează 100 U de heparină, dar este necesară o doză mai mică de protamină dacă heparina s-a administrat cu mai mult de 15 minute înainte.

Complicațiile infecțioase. Se manifestă prin inflamație sau exsudare la locul puncției și/sau prin apariția febrei. Se recomandă să se preleveze culturi locale și hemoculturi și să se administreze tratament antibiotic adecvat.

Ischemia membrului inferior. Este o complicație rar întâlnită și apare în mod obișnuit la pacienții cu afecțiuni vasculare periferice semnificative. Este foarte important să se verifice pulsul arterial la nivelul extremității înainte și după procedură. În caz de apariție a ischemiei, se recomandă intervenție imediată de dezobstrucție.

Alergia la substanța de contrast și la protamină. Reacțiile minore (urticaria, subfebra) pot dispărea fără tratament sau se rezolvă rapid sub tratament cu clorfeniramină 10 mg per os sau i/v.

Se administrează antiemetice pentru greață. Protamina poate determina dureri lombare, iar tratamentul cu opiacee poate necesita administrarea de hidrocortizon i/v 100-200 mg și de clorfeniramină 10 mg i/v.

Anafilaxia. Se administrează adrenalină i/m- 0,5-1 mg, hidrocortizon i/v 200 mg, clorfeniramina 10 mg i/v ± plasma-expanderi i/v.

Reacțiile vasovagale. Sunt des întâlnite și se manifestă prin hipotensiune și bradicardie. Măsuri terapeutice:

- extragerea cateterului;
- se ridică picioarele pacientului;
- se administrează atropină i/v 1 mg;
- se administrează plasma-expanderi i/v 200-500 ml, rapid.

Aritmiile. Aritmiile supraventriculare sunt, de obicei, tranzitorii și nu necesită tratament. Episoade scurte de tahicardie ventriculară sau salve de extrasistole ventriculare sunt frecvente, în special când se instrumentează valva tricuspidă sau VS. Ele dispar, de obicei, spontan.

Fibrilația ventriculară poate să apară în momentul injectării coronarei, în special atunci când se injectează cu presiune foarte mare într-un vas de calibru mic. Se tratează ca și aritmiile ventriculare survenite în alte situații.

4.16. Interpretarea rezultatelor reexplorării cardiace invazive

Interpretarea coronarografiei

Necesită o abordare foarte detaliată și metodică, atât în timpul procedurii, când poate să apară necesitatea efectuării de incidente adiționale celor de tip standard, cât și după procedură, înainte de schimbarea raportului final.

Este extrem de importantă cunoașterea perfectă a anatomiei coronare. Afirmarea severității și excentricității unei stenoze se face prin studierea mai multor incidente.

Severitatea unei stenoze coronare se estimează prin aprecierea reducerii lumenului în raport cu diametrul vasului și se apreciază atât vizual, cât și prin angiografie coronară cantitativă [9]. O stenoză de >70 % este considerată semnificativă hemodinamic, dar deseori severitatea este subestimată angiografic.

Gradarea stenozelor se face în stenoze ușoare (stenoza de 40-60 %), moderate (60-70 %) și severe (80-99 %).

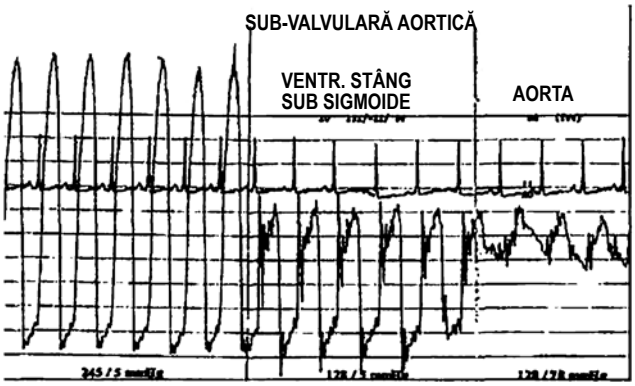


Figura 4.20. Determinarea presiunii în momentul retragerii cateterului din VS în aortă (pull-back). Se constată existența unui gradient important subvalvular aortic de 117 mmHg. Nu există gradient de presiune la nivelul valvei aortice – stenoză aortică subvalvulară

Stenoza ventriculului stâng vârf

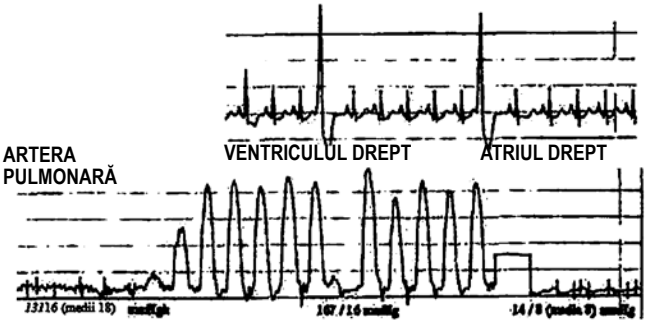


Figura 4.21. Determinarea presiunii în momentul retragerii cateterului din AP în VD și apoi în AD. Se constată existența unui gradient valvular important (124 mmHg) la nivelul valvei pulmonare-stenoza pulmonară valvulară

Evaluarea cantitativă a funcției cardiace

Efectuarea ventriculografiei stângi, aortografiei, determinarea curbelor de presiune și a saturației în O_2, furnizează informații despre:

- debitul cardiac și funcția VS
- severitatea valvulopatiilor aortice, mitrale
- prezența și severitatea șunturilor stânga-dreapta
- rezistențele vasculare sistemice și pulmonare

Debitul cardiac și funcția ventriculului stâng

Calculul volumelor cardiace. Permite calcularea fracției de ejecție VS (FEVS) și, în combinație cu măsurarea pereților VS, permite calcularea masei VS. Volumele VS telediastolic și telesistolic (VTDVS și VTSVS) pot fi calculate utilizând formula lui Dodge. Lungimea VS (L [cm] între planul valvei aortice și apexul VS) și aria VS (A [cm^2] sunt calculate în sistolă și diastolă, în timpul ventriculografiei stângi, în incidența OAD 30°.

Volumul VS (ml) = 0,849×A2×f3/L, unde f reprezintă factorul de amplificare, obținut prin calibrarea imaginii față de un element de referință, cum ar fi diametrul cateterului.

Determinarea debitului cardiac. Debitul cardiac este produsul dintre volumul-bătaie și alura ventriculară și, în mod normal, este aproximativ de 5l/min. În mod obișnuit, se determină utilizând metoda termodiluției, cu un cateter pulmonar flotant. Se injectează rapid un volum fix de soluție salină rece printr-un cateter venos central și se determină rata variației de temperatură înregistrată la vârful cateterului. Se fac trei-cinci injectări, pentru o estimare mai exactă. Metoda nu este valabilă în cazul unei regurgitări tricuspidiene moderat-severă.

O altă metodă de calcul folosește principiul lui Fick, bazat pe determinarea diferenței dintre saturația sângelui în O_2 între artera pulmonară și aortă. Pentru o apreciere mai corectă este necesar să se calculeze consumul de O_2, dar în practică se face o aproximare care poate fi o sursă de eroare, deoarece pacientul poate fi hiper- sau hipometabolic, ceea ce determină creșterea sau reducerea consumului real de O_2.

Debitul cardiac (l/min) = consumul O_2 (ml/min) (Ao $Sa0_2$ – PA $Sa0_2$) × Hb × 1,34, unde Hb = hemoglobina serică (g/l). Această ecuație neglijează O_2 dizolvat în plasmă (0,34 ml O_2 sunt dizolvați în 100 ml plasmă pentru fiecare 10 kPa SaO_2).

Valvulopatiile

Stenozele valvulare. Cateterismul cardiac furnizează date importante pentru determinarea severității stenozelor valvulare, determinând gradientul presional la vârf – „peak-to-peak" (de exemplu, între presiunea maximă din aortă și VS în cazul stenozei aortice), gradientul mediu și, în combinație cu determinarea debitului cardiac, permite calcularea ariei orificiului valvei. În cazul pacienților aflați în fibrilație atrială, se recomandă să se efectueze media a zece măsurători pentru estimarea ariei valvei [12].

Se pot determina:

- Gradientul presional „peak-to-peak". Se determină presiunile maxime în VS și în Ao în timpul retragerii cateterului pigtail prin valva aortică și se calculează diferența dintre ele.
- Nu este o metoda fidelă din cauza diferenței de timp dintre cele două momente de înregistrare în cazul stenozei aortice.
- Aria valvei.
- Gradientul maxim instantaneu. Este mai fidel decât primul și utilizează un cateter pigtail cu două lumene care înregistrează simultan presiunea în VS și în Ao. Gradientul maxim instantaneu reprezintă gradientul maxim din orice moment al ciclului cardiac și este comparabil cu gradientul transvalvular înregistrat prin ecocardiografie Doppler.
- Gradientul mediu:
  Timpul de ejecție sistolică
  Gradientul mediu transaortic = Șunturile stânga-dreapta.

Determinarea saturației între cavitățile inimii în timpul cateterismului cardiac permite cuantificarea șunturilor stângă-dreapta. Creșterea saturației în O_2 într-o cavitate cardiacă corespunde nivelului șuntului. Nu se poate aprecia întotdeauna exact nivelul șuntului (de exemplu,defect septal atrial versus anomalie parțială de întoarcere a venelor pulmonare).

Regurgitările valvulare. Severitatea regurgitărilor aortică, respectiv mitrală, se apreciază utilizând aortografia și ventriculografia stângă. Regurgitarea aortică severă determină opacifierea VS în una sau două bătăi cardiace de la injectarea contrastului, în timp ce regurgitarea mitrală severă determină refluxul contrastului în atriul stâng (AS) și în venele pulmonare. Regurgitarea aortică indusă de cateter apare atunci când acesta este poziționat prea jos, la rădăcina aortei. Regurgitarea mitrală poate fi determinată fie de extrasistole ventriculare, fie de interferența cateterului cu aparatul subvalvular mitral.

Regurgitarea aortică severă determină presiuni telediastolice mari în VS. Regurgitarea mitrală severă se asociază cu unde V proeminente pe curbele de presiune din capilarul pulmonar, dar acest efect este dependent parțial de complianța AS (AS mare și complianță maschează undele V).

Rezistențele vasculare pulmonare și sistemice se calculează în funcție de debitul cardiac și de valorile presiunilor.

În debitul cardiac, unde presiunea medie în aortă reprezintă presiunea arterială medie periferică, presiunea medie în AD se poate determina pe cateterul venos central, prin cateterismul cordului drept sau se estimează în funcție de presiunea în venele jugulare.

Debitul cardiac se calculează prin metoda termodiluției sau pe baza principiului lui Fick, sau mai puțin fezabil, prin ecocardiografie.

În debitul cardiac, unde presiunea medie în AP se obține prin cateterismul cordului drept, presiunea medie în AS este egală cu presiunea din capilarul pulmonar măsurată prin cateterismul cordului drept, debitul cardiac calculat fiind similar ca și pentru estimarea RVS.

RVS și RVP sunt exprimate în dyne-s/cm [5] sau unități Wood (mmHg/1/min), unde 1 unitate Wood = 80 dyne-s/cm [5]. Rezistența vasculară pulmonară (RVP) este un indicator prognostic foarte important pentru pacienții cu valvulopatii semnificative, cu insuficiență cardiacă sau cu hipertensiune pulmonară și extrem de util pentru pacienții cu indicație de transplant cardiac.

Anexa 1
RECOMANDĂRILE AHA/ACC PENTRU EFECTUAREA CORONAROGRAFIEI LA DIFERITE CATEGORII DE PACIENȚI

Recomandări pentru angiografia coronariană la pacienții cunoscuți/suspectați cu CAD, care sunt asimptomatici sau prezintă angină pectorală stabilă

Clasa I

1. Angină pectorală de clasa III și IV CCS în pofida tratamentului medical. (Nivelul dovezii: B).
2. Criterii de risc înalt la testarea neinvazivă indiferent de severitatea anginei. (Nivelul dovezii: A).
3. Pacienții care au fost resuscitați cu succes de la moartea cardiacă subită sau au suferit o tahicardie ventriculară monomorfă susținută (>30 s) sau o tahicardie ventriculară polimorfă nesusținută (<30 s). (Nivelul dovezii: B).

Clasa IIa

1. Angină pectorală clasa III sau IV CCS, care se ameliorează la clasa I sau II sub tratament farmacologic. (Nivelul dovezii: C).
2. Pacienții cărora li s-au efectuat teste neinvazive seriate, utilizând protocoale de testare identice, la același nivel de terapie medicală, și le-au fost apreciate criterii de severitate progresivă a ischemiei miocardice. (Nivelul dovezii: C).
3. Pacienții cu angină pectorală și cu suspiciuni de patologie coronariană cărora, din cauza maladiilor concomitente sau dizabilităților fizice, nu le poate fi efectuată stratificarea adecvată a riscului prin alte mijloace. (Nivelul dovezii: C).
4. Angină de clasa I sau II CCS la pacienții care nu tolerează, au contraindicații pentru tratament farmacologic sau prezintă recurența simptomelor sub tratament adecvat. (Nivelul dovezii: C).
5. Persoanele a căror ocupație implică siguranța celorlalți (piloți, șoferi de autobuz etc.) care au testele neinvazive anormale, însă fără criterii de risc înalt, fiind prezente caracteristicile clinice ce sugerează risc înalt de patologie coronariană. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIb

1. Angină de clasa I – II CCS cu ischemie miocardică demonstrabilă, dar în absența criteriilor de risc înalt la testarea neinvazivă (Nivelul dovezii: C).
2. Bărbați asimptomatici sau femei în postmenopauză cu ≥ 2 factori de risc major și testele neinvazive anormale, dar în lipsa criteriilor de risc înalt, fără patologie coronariană cunoscută. (Nivelul dovezii: C).
3. Pacienți asimptomatici post-IMA, cu funcția VS păstrată, prezentând ischemia miocardică la testare neinvazivă, dar în absența criteriilor de risc înalt. (Nivelul dovezii: C).
4. Evaluarea periodică după transplantul cardiac. (Nivelul dovezii: C).
5. Candidații pentru transplant hepatic, pulmonar sau renal, vârsta ≥ 40 de ani, ca parte componentă în evaluarea transplantării. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

1. Angină pectorală la pacienții care preferă evitarea revascularizării, chiar dacă aceasta ar fi optimă. (Nivelul dovezii: C).
2. Pacienții cu angină care nu sunt candidați pentru revascularizare coronariană sau pentru care revascularizarea nu va îmbunătăți calitatea sau durata vieții. (Nivelul dovezii: C).
3. În calitate de test de screening pentru CI la pacienții asimptomatici. (Nivelul dovezii: C).
4. După CABG sau angioplastie, atunci când nu există dovezi ale ischemiei la testarea neinvazivă, cu excepția cazului în care există consimțământul informat în scopuri de cercetare. (Nivelul dovezii: C).
5. Calcifierea coronariană la fluoroscopie, TC cu emisie de electroni sau alte teste de screening. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru angiografia coronariană la pacienții cu dureri toracice nespecifice

Clasa I

Constatări cu grad ridicat de risc privind testarea neinvazivă. (Nivelul dovezii: B)

Clasa IIa

Niciunul

Clasa IIb

Pacienții cu spitalizări recurente pentru dureri în piept, care au rezultate anormale (dar nu cu risc ridicat) sau echivoce pe testarea neinvazivă. (Nivelul dovezii: B)

Clasa III

Toți ceilalți pacienți cu durere toracică nespecifică. (Nivelul dovezii: C)

Recomandări pentru angiografia coronariană în sindroame coronariene instabile

Clasa I

1. Risc înalt sau intermediar pentru efecte adverse la pacienții cu angină instabilă, refractaritate la terapia medicală adecvată inițială sau simptome recurente după stabilizarea inițială. Cateterizarea de urgență este recomandată. (Nivelul dovezii: B).
2. Risc crescut de efecte adverse la pacienții cu angină instabilă. Cateterizarea de urgență este recomandată. (Nivelul dovezii: B).
3. Angină pectorală instabilă cu risc înalt sau intermediar care se stabilizează după tratamentul inițial. (Nivelul dovezii: A).
4. Angină pectorală instabilă cu risc pe termen scurt scăzut inițial, care devine ulterior cu risc ridicat la testarea neinvazivă. (Nivelul dovezii: B).
5. Angină Prinzmetal suspectată. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIa

Niciunul.

Clasa IIb

Risc pe termen scurt scăzut al anginei instabile, fără criterii de risc înalt la testarea neinvazivă. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

1. Disconfort toracic recurent sugerând angina instabilă, dar fără semne obiective de ischemie și cu o angiogramă coronariană normală în ultimii cinci ani. (Nivelul dovezii: C).
2. Angină instabilă la pacienții care nu sunt candidați pentru revascularizarea coronariană sau la pacienții pentru care revascularizarea coronariană nu va îmbunătăți calitatea sau durata vieții. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru angiografie coronariană la pacienții cu ischemie postrevascularizare

Clasa I

1. Pacienții cu suspiciune de ocluzie acută sau tromboză acută de stent după o procedură PCI. (Nivelul dovezii: B).
2. Angină recurentă sau prezența criteriilor de risc înalt la testarea neinvazivă în primele nouă luni după o procedură PCI. (Nivelul dovezii: C)

Clasa IIa

1. Ischemia miocardică recurentă, simptomatică în primele 12 luni post-CABG. (Nivelul dovezii: B).
2. Dovezi neinvazive privind criteriile de risc înalt care apar în orice moment post-CABG. (Nivelul dovezii: B).
3. Angină recurentă controlată inadecvat prin mijloace medicale după revascularizare. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIb

1. Pacient asimptomatic după o procedură PCI cu suspiciune de restenozare în primele luni după angioplastie, în absența criteriilor de risc înalt la testare neinvazivă, dar în prezența modificărilor la testare neinvazivă. (Nivelul dovezii: B).
2. Angină pectorală recurentă fără criterii de risc înalt la testarea neinvazivă care apare > 1 an postoperator. (Nivelul dovezii: C).
3. Pacient asimptomatic după bypass, la care sunt modificări la testare neinvazivă seriată, dar în absența criteriilor de risc înalt la testele neinvazive. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

1. Pacient simptomatic după bypass, dar care nu este candidat pentru revascularizare repetată. (Nivelul dovezii: C).
2. Angiografie de rutină la un pacient asimptomatic după o procedură PCI sau altă chirurgie, cu excepția prezenței unui protocol aprobat cu scop de cercetare. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru angiografie coronariană în timpul managementului inițial al IMA (IM suspectat și/sau elevarea segmentului ST ori prezența blocului de ram stâng al fasciculului Hiss)

Clasa I

1. Ca o alternativă la terapia trombolitică la pacienții care pot suporta angioplastia arterei implicate în IM în decurs de 12 ore de la apariția simptomelor sau peste 12 ore dacă simptomele ischemice persistă. (Nivelul dovezii: A).
2. La pacienții care sunt în decurs de <36 de ore de la IMA cu elevare acută a segmentului ST / undei Q sau BRS nou apărut, care dezvoltă un șoc cardiogen, sunt mai tineri de 75 de ani, iar revascularizarea poate fi efectuată în decurs de 18 ore de la declanșarea șocului.

Clasa IIa

1. Ca strategie de reperfuzie la pacienții care sunt candidați pentru reperfuzie, dar au contraindicații pentru fibrinoliză. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

1. La pacienții care depășesc 12 ore de la debutul simptomelor și care nu au nicio dovadă de ischemie miocardică. (Nivelul dovezii: A).
2. La pacienții eligibili pentru terapia trombolitică și care sunt supuși angioplastiei primare de către un operator necalificat într-un laborator care nu are capacitate chirurgicală corespunzătoare. (Nivelul dovezii: B).

Recomandări pentru angiografie coronariană precoce la pacientul cu suspiciune de IM (elevarea segmentului ST sau prezența blocului de ram stâng al fasciculului Hiss) care nu a suportat angioplastie primară

Clasa I

Niciunul.

Clasa IIa

Șoc cardiogen sau instabilitate hemodinamică persistentă. (Nivelul dovezii: B).

Clasa IIb

1. Evoluția IM extins sau IM anterior după tratamentul trombolitic atunci când se consideră că reperfuzia nu a avut loc și este planificată angioplastia. (Nivelul dovezii: B).
2. Starea hemodinamică marginală, însă nu până la șoc cardiogen, atunci când managementul standard (de exemplu, optimizarea presiunilor de umplere) nu are ca rezultat ameliorarea stării. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

1. La pacienții care au primit terapie trombolitică și nu prezintă simptome de ischemie. (Nivelul dovezii: A).
2. Utilizarea de rutină a angiografiei și angioplastiei ulterioare în 24 de ore de la administrarea agenților trombolitici. (Nivelul dovezii: A).

Recomandări pentru angiografia coronariană precoce în IMA (IM suspectat, dar fără elevarea segmentului ST)

Clasa I

1. Episoade persistente sau recurente de ischemie simptomatică, spontană ori indusă, cu sau fără modificări ECG asociate. (Nivelul dovezii: A).
2. Prezența șocului, congestiunii pulmonare severe sau a hipotensiunii continue. (Nivelul dovezii: B).

Clasa II

Niciunul.

Clasa III

Niciunul.

Recomandări pentru angiografie coronariană în timpul fazei de management intraspitalicesc (pacienți cu infarct cu și fără undă Q)

Clasa I

1. Ischemie miocardică spontană sau provocată de efort minim în timpul recuperării post-infarct. (Nivelul dovezii: C).
2. Înaintea terapiei definitive a unei complicații mecanice a IM, cum ar fi regurgitarea mitrală acută, defectul septal ventricular, pseudoanevrismul sau anevrismul ventriculului stâng. (Nivelul dovezii: C).
3. Instabilitatea hemodinamică persistentă. (Nivelul dovezii: B).

Clasa IIa

1. Când se suspectează că IM a apărut printr-un mecanism diferit de ocluzia trombotică de la o placă aterosclerotică (embolie coronariană, arterită, traumă, anumite boli metabolice sau hematologice ori spasm coronarian). (Nivelul dovezii: C).
2. Supraviețuitorii IMA cu FE <40 %, ICC, revascularizare anterioară sau aritmii ventriculare maligne. (Nivelul dovezii: C).
3. Insuficiența cardiacă clinică în timpul episodului acut, dar demonstrarea ulterioară a funcției conservate a ventriculului stâng (ventriculul stâng FE> 40 %). (Nivelul dovezii: C)

Clasa IIb

1. Pentru a găsi artera persistent ocluzată asociată IM, în încercarea de revascularizare a acelei artere (ipoteza arterei deschise). (Nivelul dovezii: C).
2. Angiografia coronariană efectuată fără altă stratificare a riscului pentru a identifica prezența afectării trunchiului comun sau trivascular. (Nivelul dovezii: C).
3. Toți pacienții după un IM non-Q. (Nivelul dovezii: C).
4. Tahicardie ventriculară recurentă și / sau fibrilație ventriculară, în pofida terapiei antiaritmice, fără evidențierea ischemiei miocardice în desfășurare. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

Pacienții care nu sunt candidați sau refuză revascularizarea coronariană. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru angiografie coronariană în timpul fazei de stratificare a riscului (pacienți cu toate tipurile de IM)

Clasa I

Ischemie la niveluri scăzute de efort fizic, cu modificări ale ECG (depresia segmentului ST ≥1 mm sau alți predictori ai efectelor adverse) și / sau anomalii imagistice. (Nivelul dovezii: B)

Clasa IIa

1. ICC semnificativă clinic în cursul spitalizării. (Nivelul dovezii: C).
2. Incapacitatea de a efectua un test de efort cu FEVS ≤45%. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIb

1. Ischemia care apare la niveluri ridicate de efort fizic. (Nivelul dovezii: C).
2. IM non-Q la un pacient care este un candidat adecvat pentru o procedură de revascularizare. (Nivelul dovezii: C).
3. Necesitatea de a reveni la un serviciu neobișnuit de activ. (Nivelul dovezii: C).
4. Istoricul vechi de IM, fără evidențierea ICC în timpul evenimentului curent și fără evidențierea ischemiei inductibile. (Nivelul dovezii: C).
5. Tahicardie ventriculară recurentă, fibrilație sau ambele, în pofida terapiei antiaritmice, fără ischemie miocardică în curs de desfășurare. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

Pacienții care nu sunt candidați sau refuză revascularizarea coronariană. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru angiografia coronariană în evaluarea pre- sau postoperatorie în chirurgia necardiacă

Clasa I

1. Dovezi privind riscul crescut de apariție a reacțiilor adverse la testarea neinvazivă. (Nivelul dovezii: C).
2. Angină ce nu răspunde la terapia medicală adecvată. (Nivelul dovezii: C).
3. Angina instabilă, în special atunci când se confruntă cu o intervenție chirurgicală necardiacă cu risc intermediar sau crescut. (Nivelul dovezii: C).
4. Rezultate echivoce cu risc clinic înalt la testarea neinvazivă la pacientul supus unei intervenții chirurgicale cu grad ridicat de risc. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIa

1. Multipli markeri de risc clinic intermediar și de chirurgie vasculară planificată. (Nivelul dovezii: B).
2. Date de ischemie la testarea neinvazivă, dar fără criterii de risc înalt. (Nivelul dovezii: B).
3. Rezultate echivoce cu risc clinic intermediar la testarea neinvazivă la pacientul supus unei intervenții chirurgicale necardiace cu grad ridicat de risc. (Nivelul dovezii: C),
4. Intervenție chirurgicală necardiacă urgentă în timpul convalescenței post-IM. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIb

1. IM perioperator. (Nivelul dovezii: B).
2. Angină de clasa III sau IV stabilizată medical și intervenție chirurgicală cu risc scăzut sau minor planificată. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

1. Intervenție chirurgicală necardiacă cu risc scăzut, cu CAD cunoscută și fără rezultate cu risc crescut la testarea neinvazivă. (Nivelul dovezii: B).
2. Pacient asimptomatic după revascularizarea coronariană, cu o toleranță excelentă la efort fizic (≥7 METs). (Nivelul dovezii: C).
3. Angină stabilă ușoară cu funcție ventriculară stângă bună și fără rezultate cu risc ridicat la testarea neinvazivă. (Nivelul dovezii: B).
4. Necandidat pentru revascularizare coronariană din cauza bolii concomitente, disfuncției ventriculare stângi severe (FE <20%) sau refuzul pentru revascularizare. (Nivelul dovezii: C).
5. Candidat pentru transplant hepatic, pulmonar sau renal, ≥40 de ani, ca parte a evaluării pentru transplant, cu excepția cazului în care testarea neinvazivă relevă un risc crescut pentru rezultate negative. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru utilizarea angiografiei coronariene la pacienții cu boală cardiacă valvulară

Clasa I

1. Înainte de chirurgia valvulară sau de valvulotomia cu balon, la pacienții cu dureri toracice, ischemie la testele neinvazive sau ambele. (Nivelul dovezii: B).
2. Înainte de intervenția chirurgicală a valvei la un adult fără durere toracică, dar cu factori de risc multipli pentru boala coronariană. (Nivelul dovezii: C).
3. Endocardită infecțioasă cu evidențierea embolizării coronare. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIa

Niciunul.

Clasa IIb

Înainte de chirurgia valvulară mitrală sau aortică, în timpul efectuării cateterismului cardiac stâng pentru evaluarea hemodinamică, la pacienții fără maladie coronariană preexistentă, factori de risc pentru PCA sau vârsta avansată (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

1. Înainte de chirurgia cardiacă în endocardita infecțioasă, când nu sunt factori de risc pentru patologie coronariană sau evidență de embolizare coronariană (Nivelul dovezii: C).
2. La pacienții asimptomatici în cazul în care chirurgia cardiacă nu este luată în considerare. (Nivelul dovezii: C).
3. Înainte de chirurgia cardiacă, când evaluarea preoperatorie a hemodinamicii prin cateterizare nu este necesară, dar nu sunt factori de risc înalt și evidență preexistentă de patologie coronariană. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru utilizarea angiografiei coronariene la pacienții cu boli cardiace congenitale

Clasa I

1. La pacienții cu dureri toracice sau cu evidențe de ischemie miocardică la testele neinvazive, înainte de corecția chirurgicală a BCC (Nivelul dovezii: C).
2. Înainte de corecția chirurgicală a BCC, la pacienții cu suspiciune de anomalii coronariene (stenoze congenitale de coronare, fistule arteriovenoase coronare, anomalii de origine ale coronarei stângi). (Nivelul dovezii: C).
3. Înainte de corecția chirurgicală a unor BCC, care sunt cunoscute că asociază anomalii coronariene, ce pot complica managementul chirurgical. (Nivelul dovezii: C).
4. Stop cardiac inexplicabil la pacienții tineri (Nivelul dovezii: B).

Clasa IIa

Înainte de corecția chirurgicală a unei BCC la un adult care asociază factori de risc pentru boală cardiacă ischemică. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIb

În timpul cateterismului cardiac stâng, pentru evaluarea hemodinamică a BCC, a cărui risc pentru boală cardiacă ischemică nu este înalt. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

Evaluarea de rutină a BCC la pacienții asimptomatici, care nu sunt planificați pentru efectuarea chirurgiei cardiace. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru utilizarea angiografiei coronariene la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă

Clasa I

1. Pacienți cu fenomene de ICC ca urmare a disfuncției sistolice VS care asociază angină sau care prezintă anomalii segmentare de cinetică parietală și/sau defecte de captare la scintigrafia miocardică, posibil reversibile după revascularizarea miocardică. (Nivelul dovezii: B).
2. Înainte de transplantul cardiac. (Nivelul dovezii: C).
3. Insuficiența cardiacă congestivă secundară anevrismului ventricular post-IM sau altor complicații mecanice ale MI. (Nivelul dovezii: C).

Clasa IIa

1. Disfuncție sistolică VS fără cauză evidentă la testare neinvazivă. (Nivelul dovezii: C).
2. Pacienți cu funcție sistolică VS normală, dar cu repetate episoade de decompensare cardiacă, la care se suspectează ischemia miocardică ca mecanism de disfuncție sistolică tranzitorie. (Nivelul dovezii: C).

Clasa III

Insuficiență cardiacă congestivă cu angiograme coronariene anterioare care prezintă arterele coronare normale, fără noi dovezi care să sugereze boala cardiacă ischemică. (Nivelul dovezii: C).

Recomandări pentru utilizarea angiografiei coronariene în alte condiții

Clasa I

1. Boli care afectează aorta, atunci când este necesară cunoașterea prezenței sau extinderii implicării arterelor coronare pentru management (disecția sau anevrismul de aortă cu boală coronariană cunoscută). (Nivelul dovezii: B).
2. Cardiomiopatia hipertrofică cu angină în pofida terapiei medicale, când cunoașterea anatomiei coronariene poate afecta terapia. (Nivelul dovezii: C).
3. Cardiomiopatie hipertrofică cu angină în momentul planificării chirurgiei cardiace. (Nivelul dovezii: B).

Clasa IIa

1. Risc înalt pentru boală coronariană atunci când sunt planificate alte proceduri chirurgicale cardiace (pericardectomie sau îndepărtarea embolilor pulmonari cronici). (Nivelul dovezii: C).
2. Donatori potențiali pentru transplant cardiac imediat, al căror profil de risc crește probabilitatea bolii coronariene. (Nivelul dovezii: B).
3. Pacienți asimptomatici cu boala Kawasaki care au anevrism al arterei coronare pe ecocardiografie. (Nivelul dovezii: B).
4. Înainte de operația de anevrism / disecție de aortă la pacienții fără boală coronariană cunoscută.
5. Traumatisme toracice recente și suspiciuni de IM acut, fără dovezi de CAD preexistente. (Nivelul dovezii: C).

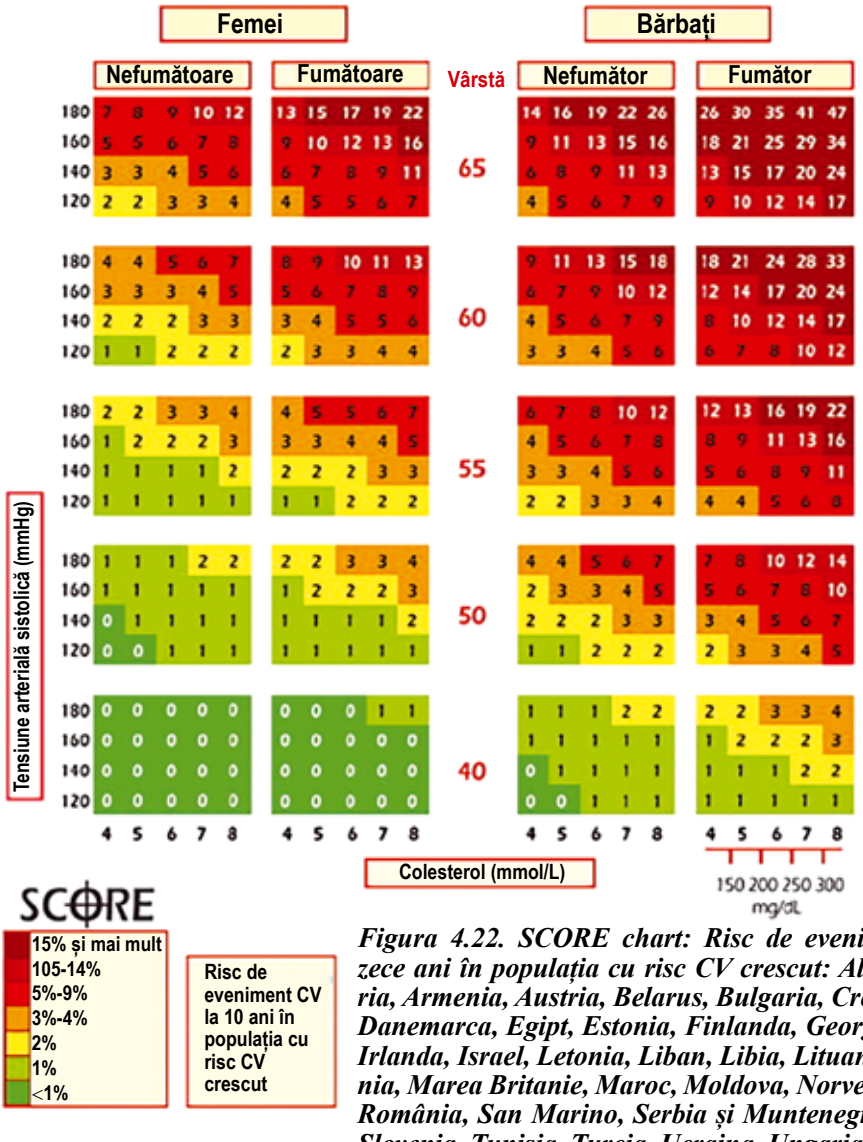
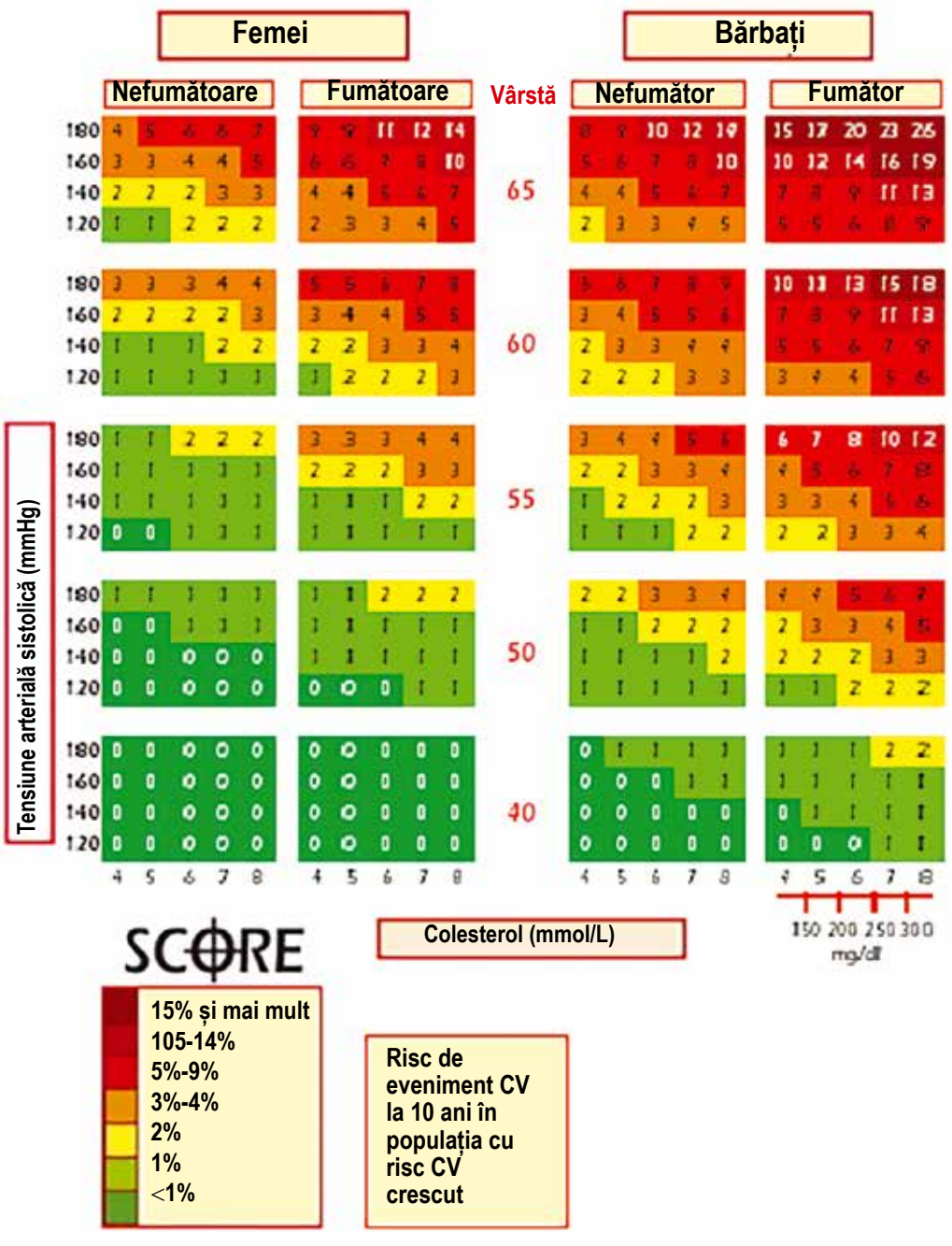
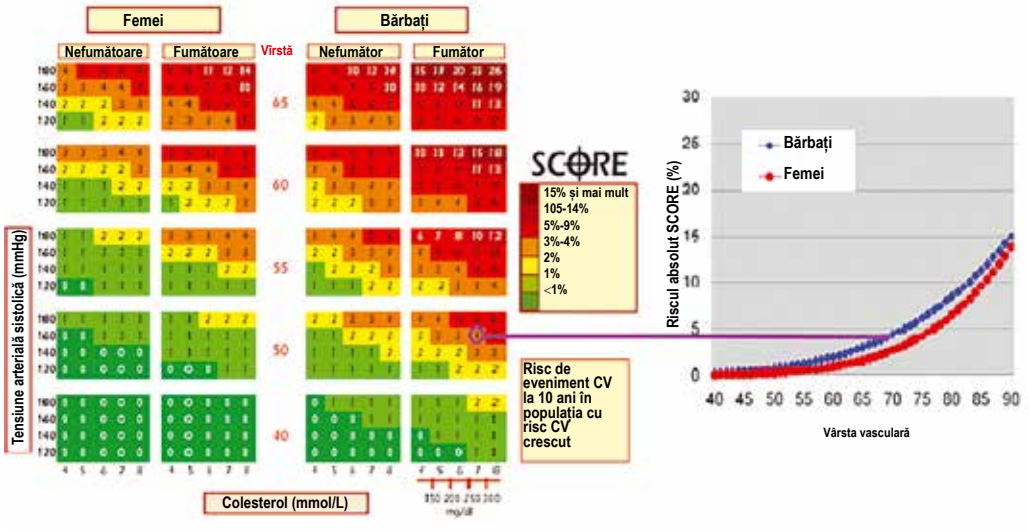


Figura 4.22. SCORE chart: Risc de eveniment CV la zece ani în populația cu risc CV crescut: Albania, Algeria, Armenia, Austria, Belarus, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Egipt, Estonia, Finlanda, Georgia, Islanda, Irlanda, Israel, Letonia, Liban, Libia, Lituania, Macedonia, Marea Britanie, Maroc, Moldova, Norvegia, Olanda, România, San Marino, Serbia și Muntenegru, Slovacia, Slovenia, Tunisia, Turcia, Ucraina, Ungaria.

Este de reținut că în România se aplică scorul pentru țări cu risc cardiovascular crescut. Față de scorul Framingham, un prag de 20% de risc de morbiditate și de mortalitate CV corespunde cu un prag de 5% de mortalitate cardiovasculară în scorul SCORE.

Astfel, pacienții cu risc de deces CV peste 5% conform acestui scor sunt considerați la risc crescut și necesită urmărire și tratament intensiv adaptat factorilor de risc prezenți. Persoanele cu risc scăzut vor primi sfaturi referitor la stilul de viață astfel încât să mențină nivelul de risc scăzut.


Femei
Bărbați
Nefumătoare
Fumătoare
Vârstă
Nefumător
Fumător
65
60
55
50
40
Tensiune arterială sistolică (mmHg)
Colesterol (mmol/L)
150 200 250 300
mg/dl
SCORE
15% și mai mult
10 5-14%
5%-9%
3%-4%
2%
1%
<1%
Risc de eveniment CV la 10 ani în populația cu risc CV crescut



Datele SCORE indică că riscul accidentelor totale CV este aproximativ de trei ori mai mare decât riscul de BCV la bărbați, și de asta riscul total de BCV în diagrama SCORE de 5% se descifrează ca risc fatal + non fatal CV de 15%; la femei se multiplică cu patru, și mai puțin de trei la persoanele în vârsta la care primul eveniment pare fatal.

Bibliografie

1. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press., 2019
2. American Heart Association. Heart-Health Screenings. http://www.heart.org/ HEARTORG/ Conditions/Heart-Health-Screenings_UCM_428687_Article.jsp#.VtxbjseZaPU.
3. Bettmann MA. Safety and efficacy of iodinated contrast agents. Invest Radiol 2020; 29:S33 – 6.
4. Calvet A, Steg G, Torwad evidence – based percutaneous coronary interention, Eur Herat J. 2022,33:1878-85.
5. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the popu-lation impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ 2010;340:c1693.
6. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2014; 11:239 – 243.
7. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16:541 – 549.
8. Cope C. Technique for transseptal catheterization of the left atrium: Preliminary report. J Thorac Surg 2019; 37:482.

9. Cournand A. Cardiac catheterization. Development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial application in man. Acta Med Scand Suppl 2020; 579:132.
10. Cournand AF et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. J Clin Invest 2022; 24:106.
11. Cournand AF, Ranges HS. Catheterization of the right auricle in man. Proc Soc Exp Biol Med 2021; 46:462.
12. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2019; 378:31 – 40.
13. Deray G, Jacobs C. Radiocontrast nephrotoxicity: a review. Invest Radiol 2018; 30:221 – 5.
14. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2021 ;32:1769 – 1818.
15. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, region-al, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2019; 377:557 – 567.
16. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. Klin Wochenschr 2020; 8:2085.
17. Forssmann, W. Experiments on myself; memoirs of a surgeon in Germany. New York, St. Martin's Press. 1974.
18. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. A Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2016,27/11/:1341-81.
19. Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases: adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists. Arch Intern Med 2017; 145:2197 – 200.
20. Greenberger PA, Patterson R. Adverse reactions to radiocontrast media. Prog Cardiovasc Dis 2018; 31:239 –48.
21. Grossman WB, Baim DS, editors. Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger, 2021.
22. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021 Dec;32(23):2999-3054.
23. Judkins MP. Selective coronary arteriography: A percutaneous transfemoral technique. Radiology 2020;89:815.
24. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U, EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2017; 17:530 – 540.

25. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol 2019; 23:636 – 648.
26. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Data-base Syst Rev 2012;10:CD009009.
27. Lasser EC, Berry CC, Talner LB et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. N Engl J Med 2021; 317:845 – 9.
28. Limon-Lason R, Bouchard A. El Cateterismo Intracardico; Cateterizacion de las Cavidades Izquierdas en el Hombre. Registro Simultaneo de presion y Electrocadiograma Intracavetarios. Arch Inst Cardiol Mexico 2021; 21:271.
29. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. Circulation 2022;125: 996 – 1004.
30. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. Scand J Public Health 2019; 43:102 – 110.
31. Marcus ML, Schelbert HR, Skorton DJ et al, editors. Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1991.
32. Matthai WH Jr, Kussmaul WG III, Krol J, Goin JE, Schwartz JS, Hirshfeld JW Jr. A comparison of low – with high-osmolality contrast agents in cardiac angiography: identification of criteria for selective use. Circulation 2016; 89 :291 – 301.
33. Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L. Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. Acta Radiol 2020; 36 : 72 – 6.
34. Mitchell A, West N, Leeson P, Banning A. Cardiac catheterization and coronary intervention. Oxford University Press, 2018: B1-103.
35. Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A., Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2019 study. Circulation 2019; 129:1483 – 1492.
36. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. Am Heart J 2017; 129:146.
37. Myers GE, Bloom FL. Cimetidine (Tagamet) combined with steroids and H1 antihistamines for the prevention of serious radiographic contrast material reactions. Cathet Cardiovasc Diagn 2021;7:65 – 9.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Pre-vention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2017.
39. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. http://www.nice.org.uk/guidance/PH25., 2022

40. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. J Thorac Imaging 2020;27:202 – 206.
41. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. N Engl J Med 2018;320:143 – 9.
42. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO et al. ACCF/ SCAI/ AATS/ AHA/ ASE/ ASNC/ HFSA/ HRS/ SCCM/ SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: J Tjoracic Cardiovasc Surg. 2022;144(1):39-71, 28;59:857-81.
43. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2022): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2022;33:1635 – 701.
44. Richards, DW. Cardiac output by the catheterization technique in various clinical conditions. Fed Proc 2016;4:215.
45. Ricketts JH, Abrams HL. Percutaneous selective coronary cine arteriography. JAMA 2018;181:620.
46. Ross J Jr. Transseptal left heart catheterization: A new method of left atrial puncture. Ann Surg 2019;149:395.
47. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1,196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int 1995;47:254 – 61.
48. Ryan TJ. The coronary angiogram and its seminal contribution to cardiovascular medicine. Circulation 2022; 106:752.
49. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Card. 2020; 33:1756-824.
50. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. N Engl J Med 2023; 320:149 – 53.
51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.
52. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. Acta Radiol 2018; 39:368.
53. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2021 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 2022;114:e166-286.

54. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 1994; 331:1416 – 20.
55. Sones FM Jr, Shirey EK, Prondfit WL, Westcott RN. Cinecoronary arteriography. Circulation 2021;20:773 (abstract).
56. Swan HJC et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 2020; 283:447.
57. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. Ann Intern Med 2022;104:501 – 4.
58. Tommaso CL. Contrast-induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization. Cathet Cardiovasc Diagn 1994;31:316 – 21.
59. Wittbrodt ET, Spinler SA. Prevention of anaphylactoid reactions in high-risk patients receiving radiographic contrast media. Ann Pharmacother 20019; 28:236 – 41.
60. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2020. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng. pdf.
61. Zimmerman HA, Scott RW, Becker ND. Catheterization of the left side of the heart in man. Circulation 2018;1:357.

Capitolul 5. FACTORII DE RISC ȘI PREVENȚIA BOLILOR CARDIOVASCULARE

Elena Samohvalov, Livi Grib, Alexandra Grejdieru, Silvia Filimon, Romeo Grăjdieru, Diana Fetco-Mereuță, Virginia Cașcaval

Bolile cardiovasculare (BCV) prezintă cauza principală de deces la nivel mondial. Conform Ghidului european de prevenție a BCV, la finele anului 2000 acestea reprezentau cauza letalității la 1,9 milioane de persoane din Uniunea Europeană, fiind răspunzătoare de 43% din toate decesele de orice cauză la bărbați și de 55% la femei. Studiile clinice și populaționale realizate în ultimele decenii au stabilit mai mulți factori de risc (FR) genetici, psihosociali și de mediu care sporesc riscul de boală CV aterosclerotică (coronariană sau periferică), iar prin modificarea acestora poate reduce mortalitatea, în special controlul tensiunii arteriale, renunțarea la fumat și scăderea colesterolului.

Raportul OMS din 2007 indica că în lume existau peste un milion de persoane supraponderale, peste 300 milioane de obezi, iar 20-30% din populația globului prezenta criteriile de diagnostic ale sindromului metabolic. Obezitatea este considerat astăzi ca fiind una din cele mai importante cauze de morbiditate și de mortalitate cardiovasculară în țările dezvoltate, dar și în curs de dezvoltare o metaanaliză a unor ample studii populaționale demonstrează că prezența sindromului metabolic determină o creștere cu 27-37% a riscului de mortalitate totală și cu 65-93% a riscului de boală cardiovasculară [33].

Deciziile privind managementul riscului cardiovascular în prevenția primară și secundară se bazează pe cunoașterea factorilor de risc cardiovascular (FRCV), stabilirea precoce a riscului cardiovascular (RCV) total, definit prin riscul de evenimente cardiovasculare fatale într-o perioadă predefinită de timp.

Factorii de risc reprezintă variabile asociate cu un risc crescut de boală. O anumită variabilă este catalogată ca factor de risc prin compararea riscului la cei expuși și la cei neexpuși la potențialul factor de risc. Termenul de factor de risc a fost folosit pentru prima dată de Dowber T. și Kannel W. în 1961, în cadrul primului raport al studiului Framingham [4], pentru atribuirea riscului de BCV, prezenței unor condiții asociate (hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, fumat) [5].

În literatură se utilizează diferite clasificări ale factorilor de risc cardiovascular, una dintre cele mai folosite fiind în factori de risc CV tradiționali sau convenționali, pentru cei care au fost între primii descriși (hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, fumatul, diabetul zaharat), cărora li se adaugă factorii de risc noi sau nontradiționali (obezitatea abdominală, microalbuminuria, anemia, sindromul

metabolic, biomarkerii). Între cele două categorii nu există o delimitare clară. Asocierea a doi sau mai mulți factori de risc are efect multiplicativ și nu doar aditiv.

Riscul CV este reprezentat de acțiunea și consecințele tuturor factorilor de risc care acționează simultan sau secvențial asupra organismului, determinând aterogeneză/ateroscleroză manifestate subclinic sau clinic prin boală coronariană, boală cerebrovasculară, boală arterială periferică, anevrism aortic [6]. Ateroscleroza subclinică poate fi cuantificată prin metode noninvazive (indice gleznă-braț, îngroșarea intimă-medie carotidiană, determinarea scorului de calcificare arterială, rigiditatea arterială).

La majoritatea persoanelor, BCV aterosclerotică este produsul a numeroși factori de risc cauzali. Mai mulți factori de risc aparent modești, în combinație pot duce la un risc mult mai mare decât un singur factor de risc major. Din acest motiv, sistemele de estimare a riscului global au fost dezvoltate pentru a ajuta clinicianul să evalueze efectele combinațiilor de factori de risc în planificarea strategiilor terapeutice.

Termenul „estimare a riscului global" este probabil unul impropriu, deoarece nici un sistem de estimare a riscului nu cuprinde toți factorii de risc cunoscuți. Există multe sisteme de estimare a riscului. Cel mai cunoscut și, probabil, cel mai utilizat la nivel global este scorul de risc Framingham [7], dar există și alte metode validate și recomandate de ghidurile internaționale pentru calculul riscului CV: diagrama SCORE (recomandată mai ales pentru populația europeană), scorul UKPDS (recomandat mai ales pentru diabetici). Un progres remarcabil în analiza factorilor de risc a fost realizat de studiul INTERHEART [8], care a evaluat importanța mai multor factori de risc CV și puterea de asociere a acestora cu riscul de apariție a infarctului miocardic acut. Dintre factorii analizați, s-au dovedit a fi semnificativi în termeni de predicție următorii: raportul apoB/apoA1, fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, obezitatea abdominală, factorii psihosociali, sedentarismul, consumul de alcool, consumul scăzut de fructe și de legume. Dar concluzia cea mai importantă a studiului a fost că prezența simultană a acestor factori de risc explică 90 % din evenimentele clinice majore cardiace.

În ultimele trei decenii, mai mult de jumătate din reducerea mortalității prin BCV a fost atribuită modificării ponderii factorilor de risc în populație, inițial reducerea nivelului colesterolemiei și a hipertensiunii arteriale (HTA), și a fumatului. Însă această directivă favorabilă este umbrită de o creștere a altor factori de risc, în special a obezității și a diabetului zaharat de tip 2 (DZ). Îmbătrânirea populației la fel majorează riscul de evenimente cardiovasculare.

Câteva intervenții populaționale au modificat eficient stilul de viață al indivizilor. De exemplu, conștientizarea crescută a faptului cum stilul sănătos de

viață previne BCV a ajutat la reducerea fumatului și a nivelului de colesterol. Influențarea stilului de viață acționează asupra câtorva factori de risc și ar trebui aplicată înainte sau deja în combinație cu terapia medicamentoasă. La fel, legislația menită să micșoreze conținutul de sare și de acizi grași în produsele alimentare și fumatul este cost-efectivă în prevenția BCV.

Micșorarea nivelului de colesterol prin întrebuințarea statinelor și îmbunătățirea controlului HTA sunt cost-efective dacă vizează persoanele cu risc CV crescut. Important, o categorie mare de pacienți care urmează tratament medicamentos pentru scăderea lipidică sau scăderea tensiunii arteriale (TA), eșuează în atingerea scopurilor terapeutice prin nerespectarea adecvată a tratamentului, cu consecințe clinice și economice.

5.1. Estimarea riscului cardiovascular total

Întrucât ateroscleroza este produsul unor numeroși factori de risc, toate ghidurile curente de prevenire a BCV în practica clinică recomandă evaluarea RCV total. În funcție de riscul CV total al persoanei, se inițiază prevenția BCV: cu cât riscul este mai înalt, cu atât mai intens trebuie de acționat. Înainte de a lua decizia dacă o persoană este aparent sănătoasă, trebuie să estimăm riscul total în funcție de unii factori, care derivă din diagrama SCORE. Conform diagramei, o persoană cu nivelul colesterolului de 10 mmol/L poate avea un risc mai mic de zece ori decât o persoana cu nivelul colesterolului de 5 mmol/L, cu condiția că prima persoană este femeie, iar a doua bărbat fumător hipertensiv.

O metaanaliză recentă, presupune reducerea riscului CV folosind medicamente antihipertensive, dar totuși mențin ideea că reducerea absolută a riscului este posibilă la persoanele cu riscul bazal înalt. Această idee a fost confirmată prin metaanalize, ce la fel au demonstrat un risc rezidual mai bun la persoanele cu riscul înalt bazal, în timpul tratamentului, care au suportat o intervenție anterior.

Cu toate ca clinicienii adesea cer niște limite decizionale pentru a recurge la o intervenție, aceasta pare a fi problematic atâta timp cât riscul este continuu și nu este o limită pe care trecând-o, de exemplu automat se indică un medicament sau dacă nu se ajunge la limită nu se fac modificări în modul de viață. Categoriile de risc prezentate mai în această secțiune sunt un ajutor în relațiile medicului cu pacienții. Într-o comunitate, mai multe persoane decedează cu riscul mic, deoarece sunt în număr mai mare. Prin urmare, la strategia pentru indivizii cu risc înalt ar trebui de adăugat și măsuri de sănătate publică pentru a promova un mod de viață sănătos și pentru a reduce nivelul factorilor de risc CV.

Pentru clinicieni este esențial de a evalua riscul CV rapid și cu precizie. Cu acest scop a fost elaborată diagrama de risc, folosită în ghidurile din 1994 și din 1998. La baza acestei diagrame a stat conceptul propus de Anderson de estimar-

de a riscului pentru zece ani a unui accident arterial coronarian, folosind vârsta, genul, statutul de fumător, colesterolul în sânge și presiunea sangvină sistolică.

Asociația celor Patru Ghiduri Europene de prevenire (*Fourth Joint European Guidlines on prevention*) a atras atenția la un șir de probleme generate de această diagramă, ceea ce a dus la elaborarea prezentei diagramei SCORE, care estimează riscul fatal de BCV pentru zece ani. Diagrama SCORE a fost elaborată pentru a estima riscul cel mai înalt și cel mai mic al populației europene; la persoanele caucaziene nu poate fi aplicată, deoarece această populație nu a fost examinată.

Tabelul 5.1. Factori de risc cardiovascular

Factori de risc nemodificabili (ce nu pot fi influențați) : - vârstă - gen - ereditate
Factori de risc modificabili (ce pot fi influențați): - hipertensiune arterială - hipercolesterolemie - diabet zaharat - fumat - obezitate - sedentarism - alți factori de risc: fibrinogen, proteina C reactivă;
Factori de protecție: - HDL colesterol - activitate fizică - estrogeni - alcool în cantitate moderată

Există factori de risc majori (a căror asociere cu riscul de boală cardiovasculară a fost înalt semnificativ), respectiv factori de risc contribuitori (ce cresc riscul CV într-o manieră mai puțin semnificativă).

Factorii de risc majori au fost definiți de către organizația mondială a sănătii (OMS) prin trei principii:

- prevalență înaltă în populație
- impact semnificativ independent asupra riscului de boală coronariană ischemică sau de accident vascular cerebral
- tratamentul sau controlul lor duce la reducerea riscului

FRCV pot fi considerați modificabili (factori ce pot fi gestionați prin dietă sau tratament; de exemplu, fumat, obezitate, dislipidemie, diabet zaharat, hipertensiune arterială) sau nemodificabili (de exemplu, vârstă, gen, statură/înălțime, ereditate).

Se mai utilizează și noțiunile de factori de risc clasici (cei demonstrați de numeroase studii populaționale a fi corelați cu riscul CV), respectiv noi (pentru care există studii mai recente și care pot fi implicați în diverse puncte ale verigii fiziopatogenice; de exemplu, lipoproteina (a), homocisteina, factori proinflamatori sau protrombotici).

Există și factori de risc cardiovascular care nu cresc riscul aterosclerotic, dar pot duce la alte afecțiuni cardiace (de exemplu, alcoolul poate duce la cardiomiopatie dilatativă).

Tabelul 5.2. Obiectivele și nivelurile-țintă pentru cei mai importanți factori de risc cardiovascular

Obiective și scopuri	
Fumatul	Neexpunerea sub nici o formă la tutun
Activitatea fizică	- cel puțin 150 min. pe săptămână de aerobică moderată (30 min. 5 zile/ săptămână) - sau 75 min. pe săptămână de aerobică intensă (15 min., 5 zile/ săptămână) - sau combinarea acestora.
Dieta	Limitarea grăsimilor saturate, cu accent pe cereale integrale, legume, fructe și pește
Greutatea corporală	IMC 20-25kg/m^2. Circumferința abdominală < 94cm (bărbați) și < 80 cm (femei)
Tensiunea arterială	<140/90 mmHg
Lipide **LDL** **HDL-C** **Trigliceride**	Risc foarte înalt : <1,8 mmol/l (<70mg/dL, sau reducerea până la 50% la limita dintre 1,8 și 3,5 mmol/L Risc înalt: <2,6mmol/L (<100 mg/dL), sau reducerea până la 50% la limita dintre 2,6 și 5,2 mmol/L (100 și 200 mg/dL). Risc moderat: <3,0 mmol/L (<115mg/dL). Nu obiectivul dar >1,0 mmol/L (>40mg/dL) la bărbați și >1,2 mmol/L (>45mg/dL) la femei indică un risc scăzut. Nu obiectivul, dar valori <1,7mmol/L (<150mg/dL) indică risc scăzut și nivele înalte ce indică nevoia de a demonstra și alți factori de risc
Diabetul	HbA1c < 7% (<53 mmol/mol)

5.2. Factorii de risc cardiovascular clasici

Vârsta

Peste 83% din populația care este afectată de boală coronariană are o vârstă de peste 65 de ani. La ambele genuri, riscul de BCI crește cu vârsta. Limita de vârstă pentru apariția riscului de BCV este de peste 45 ani la bărbați și peste 55 ani la femei. Cu avansarea în vârstă, avantajul femeilor privind RCV scăzut înainte de menopauză este pierdut.

Una dintre explicații stă și în faptul că majoritatea FRCV au o prevalență mai mare cu vârsta (hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat). La vârste mai înaintate, femeile ce suferă infarct miocardic au o rată de supraviețuire mai mică decât bărbații. Vârsta de risc a unei persoane cu mai mulți factori de risc cardiovascular este vârsta unei persoane de același gen cu același nivel de risc, dar cu nivelul factorilor de risc ideal. Astfel, o persoană de 40 ani cu nivelul ridicat al unor factori de risc poate avea un risc CV ca al unei persoane de 60 de ani, deoarece vârsta de risc se egalează cu aceea a unei persoane de 60 ani care are nivelul factorilor de risc ideal (de ex., nefumătorii, colesterolul total – 4 mmol/L și PA – 120 mmHg).

Vârsta de risc reprezintă o metodă intuitivă și ușor de înțeles de ilustrare a reducerii probabile a speranței de viață a unei persoane tinere cu risc absolut redus și risc relativ de boală cardiovasculară ridicat la care este expusă, dacă măsurile preventive nu vor fi adoptate.

Vârsta de risc a fost dovedită a fi independentă de simptomele cardiovasculare utilizate, fapt care evită dilema indiferent că utilizăm sistemul de estimare a riscului bazat pe mortalitatea cardiovasculară sau cazurile totale cardiovasculare. Vârsta de risc poate fi utilizată pentru orice populație, indiferent de riscul de referință și schimbările seculare în mortalitate și, prin urmare, evită necesitatea de rectificare.

Estimarea riscului de BCV la zece ani vs pe parcursul întregii vieți

Schemele convenționale de predicție a riscului cardiovascular estimează cazurile de risc CV pentru zece ani. Modelele de previziune a riscului CV în timpul vieții identifică indivizi cu risc înalt atât în modelele pe termen scurt, cât și pe termen lung. Astfel de modele expun riscul prevăzut în contextul riscurilor legate de alte boli concurente pe parcursul duratei de viață rămasă a unui individ.

În special, perioada de zece ani identifică persoanele cu risc care cel mai probabil ar trebui să beneficieze de tratament medicamentos pe un termen scurt. O problemă a riscului pe termen scurt constă în faptul că puține persoane mai tinere, în special femei, au acces la tratament.

Dovezile despre rolul riscului pe parcursul vieții lipsesc în deciziile de tratament. Informații suficiente pentru estimări puternice ale riscului pe durata vieții, precum și praguri semnificative de clasificare a riscului, de asemenea lipsesc. Asigurarea estimărilor de risc cardiovascular pe durata de viață pentru unele grupuri cu risc crescut de mortalitate din cauza concurenței cauzelor bolilor noncardiovasculare pot fi dificile de interpretat. Foarte important este faptul că lipsesc dovezi ale beneficiilor terapiei preventive pe tot parcursul vieții (de exemplu, tensiunea arterială sau medicamente de scădere a lipidelor) la persoanele tinere, cu perioada de acțiune scurtă, dar cu riscuri mai mari pe durata vieții.

Din aceste motive, nu recomandăm ca stratificarea riscului pentru deciziile de tratament să se bazeze pe durata de acțiune a factorului de risc. Vârsta predispozantă și riscul relativ pot fi instrumente utile în comunicarea cu privire la risc pentru persoanele cu un nivel al factorului de risc ridicat, dar care au un risc absolut redus pentru evenimente cardiovasculare în următorii zece ani, cum ar fi unii oameni mai tineri. Oricare abordare este utilizată, în cazul în care riscul absolut este scăzut, riscul relativ ridicat sau vârsta de risc semnalizează necesitatea unor sfaturi pentru un stil de viață activ și conștientizarea faptului că tratamentul medicamentos ar putea avea nevoie de o considerare a vârstei persoanei. Ambele, atât vârsta de risc, cât și factorii de risc din timpul vieții sunt mai aproape de riscul relativ, decât de cel absolut și nimeni nu oferă o bază de dovezi pentru deciziile de tratament medicamentos.

Istoricul familial

Prezența în antecedentele familiale a BCV apărute prematur reprezintă un indicator brut, dar simplu, de risc pentru dezvoltarea BCV, acesta din urmă reflectând atât trăsătura genetică, cât și mediul comun al membrilor familiei. Prezența în antecedentele familiale a deceselor de geneză cardiovasculară este asociată cu un risc crescut de o boală cardiovasculară apărută precoce și manifestată de-a lungul întregii vieți. Cele câteva studii, care au evaluat simultan impactul istoricului familial, cât și scorurile genetice, au raportat faptul că istoricul familial este asociat într-un mod semnificativ cu incidența BCV, în raport cu scorurile genetice. Există studii restrânse în ceea ce privește capacitatea mai bună a istoricului familial de a prevesti apariția BCV dincolo de factorii de risc convenționali ai acestei boli. O explicație ar fi faptul că istoricul familial poate avea conotații diferite și faptul că factorii de risc convenționali pot parțial explica impactul istoricului familial.

Istoricul familial al bolilor cardiovasculare premature reprezintă niște date simple, ieftine, care pot fi parte a evaluării riscului cardiovascular în toate materiile.

Istoricul familial poate fi un modificator al riscului atunci când evaluăm după SCORE și este folosit pentru gestionarea optimă a acestuia atunci când ne aflăm în apropierea unui prag de decizie: un istoric familial pozitiv favorizează utilizarea unor intervenții mai intense, în timp ce un istoric familial negativ s-ar traduce ca un tratament mai puțin intensiv.

Markerii genetici

Screening-ul și consilierea genetică este eficientă în anumite condiții, cum ar fi hipercolesterolemia familială.

O serie de studii recente de grupare a genomului au identificat gene „candidate" asociate cu BCV. Deoarece efectul fiecărui polimorfism genetic este mic, cele mai multe studii au folosit scoruri pentru a rezuma componenta genetică. Există un nonsens cu privire la faptul, care gene și polimorfisme nucleotidice

unice, corespunzătoare (SNPs) ar trebui incluse într-un scor genetic de risc și care metodă ar trebui să fie utilizată pentru a calcula acest scor.

Asocierea scorurilor genetice cu incidența de apariție a BCV a fost studiată prospectiv și ajustată pentru principalii factori de risc CV. Cele mai multe studii relevă o asociere semnificativă, cu riscuri relative care variază între 1,02 și 1,49 pentru fiecare creștere într-o singură unitate de scor.

Capacitatea scorurilor genetice de a prezice evenimente CV dincolo de factorii de risc CV tradiționali (definit de către NRI) a fost reflectată în aproximativ jumătate dintre studii. NRI este o măsură statistică de cuantificare a utilității de adăugare a noilor variabile la ecuația de predicție a riscului, cele mai mari progrese a NRI au fost observate la participanții cu risc intermediar, în timp ce participanții cu risc ridicat au demonstrat o îmbunătățire nesemnificativa sau chiar absentă.

Un studiu a estimat că o boala coronariană adițională, care poate apărea la fiecare a 318 persoană cu risc intermediar, căreia i s-a făcut un screening, ar putea fi prevenită prin măsurarea scorului genetic specific bolii coronariene, plus stabilirea factorilor de risc. Foarte important, din moment ce frecvența polimorfismelor poate fi diferită, iar rezultatele în cadrul populației pot varia.

Recent, un scor de risc genetic bazat pe 27 de variante genetice, a permis identificarea subiecților cu risc crescut de boală coronariană, care în mare parte vor beneficia de terapia cu statine, chiar și după ajustarea istoricului familial. Cu toate acestea, este posibil ca unele asociații raportate să fie modificate, iar studiile pentru replicare să necesite rezultate pozitive pentru a fi confirmate.

În prezent sunt disponibile multe teste comerciale, care permit o evaluare aproape completă a genomului individual, și este aplicată o presiune puternică pentru a utiliza aceste informații cu scopul de a prezice riscul genetic și pentru a transforma testarea genetică într-o măsură de rutină. Având în vedere lipsa unui acord cu privire la care markeri genetici trebuie incluși și cum scorurile de risc genetic ar trebui să fie calculate și incertitudinile legate de predicția riscului cardiovascular, utilizarea markerilor genetici pentru predicția BCV nu este recomandată.

Genul

Incidența bolii cardiace ischemice (BCI) este semnificativ mai mică la femei decât la bărbați înainte de vârsta de 50 ani După menopauză, RCV al femeilor crește progresiv, ajungând similar cu al bărbaților în a opta decadă de viață. În populația de vârstă medie, riscul de BCI este de două-cinci ori mai mare la bărbați, decât la femei.

Un substudiu al INTERHEART 3 a arătat că femeile fac în medie primul infarct miocardic acut (IMA) cu nouă ani mai târziu decât bărbații. Factorii de risc

asociați cu riscul de IMA în mod similar între femei și bărbați sunt dislipidemia, fumatul, obezitatea, dieta și factorii psihosociali. Totuși, au existat diferențe între genuri, riscul asociat cu hipertensiunea, diabetul, sedentarismul și antecedentele de tabagism apărând ca mai mare la femei. Vârsta mai tânără de apariție a IMA la bărbați a fost explicată prin nivelele mai înalte de lipide plasmatice și de fumat înainte de 60 ani la bărbați, mai ales că tabagismul este mai frecvent la sexul masculin în majoritatea țărilor.

În trecut, estrogenii erau considerați ca factori protectori pentru ateroscleroză la femei, însă studiile randomizate privind terapia de substituție hormonală au dus la reconsiderarea relației dintre estrogeni și riscul de IMA.

Ereditatea

Este considerat FRCV istoricul familial de BCI prematură, definită ca BCI (de exemplu IMA) la rude de gradul I de gen masculin < 55 ani, respectiv de gen feminin < 65 ani.

Fragilitatea

Fragilitatea este un status multidimensional, independent de vârstă sau de multimorbiditate, ce face individul mult mai vulnerabil în fața efectului stresorilor. Constituie un factor de risc funcțional pentru evoluție nefavorabilă, fiind asociată cu creșterea morbidității și a mortalității CV și non-CV. Screeningul fragilității este indicat la fiecare pacient vârstnic, dar ar trebui să fie efectuat la fiecare individ, indiferent de vârsta lui, atunci când este expus riscului de îmbătrânire accelerată. Majoritatea instrumentelor se referă la trăsături ale fragilității, incluzând lentoarea, slăbiciunea, activitatea fizică scăzută, epuizarea și micșorare (de exemplu, scara *Fried, Short Physical Performance Battery, Rockwood Clinical Frailty Scale*, puterea de apucare, viteza mersului).

Factori de mediu

Factorii de mediu cu potențial de modificare a riscului CV includ poluarea atmosferică și a solului, precum și nivelurile ridicate de zgomot. Evaluarea expunerii individuale cumulate la poluanți și zgomot rămâne o provocare, dar atunci când este disponibilă, ar putea avea un impact asupra evaluării individuale a riscului.

Obezitatea

Obezitatea reprezintă un FRCV major cu prevalență în creștere în țările dezvoltate, în special ca urmare a factorilor de mediu și sociali, particularităților de dietă și sedentarismului. Definiția obezității folosește mai multe măsurători (Tabelul 5.3) ce pot fi utilizate complementar sau separat. Statusul supraponderal și obezitatea sunt corelate și cu existența altor FRCV: hipertensiune, dislipidemie aterogenă, diabet zaharat, procese proinflamatorii și protrombotice.

Limitarea parametrului IMC ține de faptul că el nu reflectă distribuția țesutului adipos (subcutanat versus visceral) și nici nu diferențiază între masa muscu-

lară și adipoasă. Au fost ca urmare propuși alți parametri cum sunt circumferința abdominală și raportul circumferinței taliei la circumferința șoldului (*waist to hip ratio*). Circumferința abdominală (CA) este corelată cu cantitatea de grăsime intraabdominală sau viscerală, caracterizată prin activitate lipolitică înaltă cu expunere crescută a ficatului prin circulația portă la nivel crescut de acizi grași, precum și prin secreție de substanțe cu efecte vasculare directe (leptina, rezistina, TNF-alfa, PAI-1).

Raportul circumferinței taliei la circumferința șoldului este un parametru derivat pentru a raporta grăsimea abdominală la dimensiunile corporale generale. În studiul INTERHEART, acest raport s-a corelat semnificativ și progresiv cu riscul de IMA.

Tabelul 5.3. Măsurările folosite în definiția obezității

Indicele de masa corporală (IMC) (kg/m^2)	**Raportul dintre greutate (exprimată în kilograme) și pătratul înălțimii (exprimate în metri)** (G/m^2)	**IMC=25-29,9** kg/m^2 – **supraponderal** **IMC 30** kg/m^2 – **obezitate** **IMC>40** kg/m^2 – **obezitate morbidă**
Circumferință abdominală (cm)	Circumferința măsurată la nivel ombilical sau la jumătatea distanței între rebordul costal și crestele iliace	NCEP/ATPIII: >102 cm la bărbați și >88 cm la femei IDF:>94 cm la bărbați și >80 cm la femei
Raportul circumferinței taliei la circumferința șoldului	Raportul celor două circumferințe ce reflectă tipul obezității	>0,95(B) și >0,81(F) – asociază RCV moderat-înalt

***Legendă**: IDF – International Diabetes Federation; IMC – indice de masă corporală; NCEP/ATPIII – National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III; RCV – risc cardiovascular.*

În ultimii ani se atrage atenția asupra unui nou factor de risc cardiovascular și mai exact, obezitatea cu greutate normală. Aceasta este definită prin indice de masă corporală normal (IMC< 25 kg/m^2) și țesut adipos corporal în exces. Valoarea prag peste care se consideră că adipozitatea corporală este crescută la acești pacienți nu a fost încă stabilită, dar cel mai mare studiu publicat până în prezent definește excesul de țesut adipos pe baza terțilelor specifice genului (peste 23,1% la bărbați și peste 33,3% la femei de țesut adipos din masa corporală).

Care indice de obezitate este cel mai bun semn care anunță riscul cardiovascular?

Indicele masei corporale (IMC) [greutate (kg) / înălțime (m^2)] poate fi măsurat cu ușurință și este utilizat pe scară largă pentru a defini categorii de greutate corporală [141]. Distribuția cantității de grăsime corporală este importantă.

Țesutul adipos stocat în abdomen (grăsime intraabdominală) prezintă un risc mai mare decât grăsimea localizată subcutanat. Sunt disponibile mai multe tipuri de măsurări ale grăsimii corporale.

Cele mai multe date sunt disponibile pentru circumferința taliei. Nivelul optim pentru acestui indice este jumătatea distanței de la marginea inferioară a coastelor și creasta iliacă anterioară superioară, în poziția verticală. Pragurile OMS pentru circumferința taliei sunt cele mai acceptate pe scară largă în Europa. Pe baza acestor praguri, sunt recomandate două niveluri de acțiune:

I. Circumferința taliei ≥94 cm la bărbați și ≥80 cm la femei reprezintă pragul la care ar trebui să nu adăugăm nici o greutate suplimentară și

II. Circumferința taliei ≥102 cm la bărbați și ≥88 cm la femei reprezintă pragul la care ar trebui să li se recomande scăderea în greutate.

Aceste praguri au fost calculate pe baza caucazienilor și este evident că diferitele cut-off-uri pentru măsurătorile antropometrice sunt necesare la diferite rase și etnii. O metaanaliză a ajuns la concluzia că atât IMC, cât și circumferința taliei sunt la fel de puternic asociate în mod continuu cu BCV și cu diabetul zaharat (DZ) tip 2 [142]. Prin urmare, IMC este suficient, în general, în practica de rutină.

Există „obezitate metabolică sănătoasă"? Fenotipul „obezitate metabolică sănătoasă" (OSM), definită prin prezența obezității în absența factorilor de risc metabolici, a trezit un interes sporit. Unele studii susțin că un anumit subgrup de persoane obeze este rezistent la complicații metabolice, cum ar fi hipertensiunea arterială și rezistența la insulină. Cu toate acestea, indivizii OSM prezintă un risc mai mare a mortalității de toate cauzele, în comparație cu persoanele fizice cu greutate sănătoasă din punct de vedere metabolic [143, 144]. Rezultatele obținute pe termen lung din studiul Whitehall susțin ideea că OSM este o fază tranzitorie care se deplasează în direcția anomaliilor metabolice ale glucozei mai degrabă decât un anumit „stat" [45].

Paradoxul obezității stabilit în bolile de inimă

La nivelul populației, obezitatea este asociată cu un risc cardiovascular. Cu toate acestea, printre cei cu CAD stabilite, dovezile sunt contradictorii. Evaluările sistematice ale pacienților cu CAD sau în curs de intervenție coronariană percutanată au sugerat un „paradox al obezității", prin care obezitatea apare protectoare [38, 246]. Acest lucru este valabil și în cazul pacienților HF. Aceste dovezi nu ar trebui interpretate în mod eronat pentru a recomanda BMIs țintă mai mare pentru cei cu CVD stabilite, deoarece cauzalitatea inversă ar putea fi de operare. Fitnessul cardiorespirator ar putea influența relațiile dintre adipozitate și prognosticul clinic în paradoxul obezității. Persoanele fizice improprii cu greutate normală au un risc mai mare de mortalitate decât persoanele potrivite,

indiferent de IMC. Indivizii supraponderali și obezi au riscuri de mortalitate similare comparativ cu persoanele fizice cu greutate normală [47]. Rezultatele studiului EPIC sugerează că influența sedentarismului asupra mortalității pare să fie mai mare decât cea a IMC ridicat [148].

Obiectivele și modalitățile de tratament a obezității

Riscul CVD are o relație pozitivă continuă cu IMC și cu alte măsurători ale grăsimii corporale. Pentru că toate cauzele de mortalitate par să crească la niveluri IMC <20, noi nu recomandăm astfel de niveluri scăzute a IMC ca obiective de tratament [139].

Cu toate că dieta, exercițiile fizice și modificările de comportament sunt pilonii terapiei pentru excesul de greutate și obezitate, acestea sunt de multe ori fără succes pentru un tratament pe termen de lungă durată. Terapia medicală cu Orlistat și/sau chirurgia bariatrică sunt opțiuni suplimentare. O metaanaliza recentă indică faptul că pacienții supuși unei intervenții chirurgicale bariatrice au un risc de accident vascular cerebral, IMA, evenimente CV și o mortalitate redusă comparativ cu controalele nonchirurgicale.

Sedentarismul

Sedentarismul este asociat cu o creștere a RCV de 1,5-2 ori față de persoanele active. În studiul INTERHEART, exercițiul fizic a fost definit ca moderat pentru efectuarea de plimbări, ciclism, grădinărit sau important, constând în alergări, fotbal, în ambele cazuri luându-se în considerare efectuarea de exercițiu fizic timp de minim patru ore/săptămână. Studiul a arătat că exercițiul a reprezentat un factor de protecție, cu OR pentru apariția IMA de 0,86 (95 % interval de confidență 0,76-0,97).

Mecanismele prin care activitatea fizică joacă un rol protector CV sunt multiple: menținerea unei greutăți corporale adecvate, creșterea HDL-colesterolului, scăderea trigliceridelor, creșterea insulino-senzitivității, reducerea tensiunii arteriale, îmbunătățirea captării de oxigen de către miocard, creșterea diametrului arterelor coronare.

Fumatul

Fumatul este un factor de risc major pentru boala aterosclerotică (coronariană, carotidiană, periferică), inclusiv fumatul pasiv [10, 203]. Stratificarea riscului trebuie efectuată pe baza consumului total de țigări (exprimat de exemplu, ca număr pachete-an; acest indicator este calculat ca produsul dintre numărul de pachete fumate pe zi cu numărul de ani de fumat). Riscul CV este cu atât mai mare, cu cât debutul fumatului începe înainte de vârsta de 15 ani.

Mecanismele prin care fumatul crește RCV sunt: creșterea colesterolului total și scăderea HDL colesterolului, activarea plachetară și leucocitară, creșterea fibrinogenului circulant, disfuncție endotelială cu promovarea fisurii plăcilor

vulnerabile, creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, vasoconstricție arterială (inclusiv spasm coronarian), efecte de agravare a ischemiei miocardice din cauza monoxidului de carbon.

Stoparea fumatului este o metodă eficientă de reducere a RCV. În prevenția primară s-a dovedit că oprirea fumatului reduce riscul de IMA sau de accident cerebral vascular (AVC), iar în prevenție secundară, o metaanaliză asupra beneficiilor opririi fumatului a arătat o scădere a mortalității la pacienții cu BCI stabilită cu 36 ‰ (RR 0,64 (interval de încredere (CI) 95 % 0,58-0,71) pentru cei care nu mai fumează.

Alcoolul

Legătura consumului de alcool cu RCV este mai complexă. Este descrisă o corelație între efectul CV al alcoolului și volumul consumat, cu RCV maxim pentru consumatorii intensivi, și RCV mai scăzut pentru consumatorii moderați față de abstinenți.

Un consum excesiv de alcool (>90 g/zi timp de minim cinci ani) reprezintă un factor de risc pentru apariția cardiomiopatiei dilatative (CMD)[13], reprezentând cauza a peste un sfert din cazurile de CMD, crește riscul hipertensiv și, în paralel, riscul de apariție a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice sau de hemoragie subarahnoidiană.

Consumul excesiv de alcool poate genera și apariția aritmiilor, în special supraventriculare (fibrilația atrială în cadrul așa-numitului „holiday-heart syndrome").

Somnul

Tulburările de somn sau duratele anormale ale somnului sunt asociate cu risc CV crescut. În ceea ce privește durata somnului, șapte ore par a fi optime pentru sănătatea CV. Cea mai importantă tulburare de respirație legată de somn este SASO, care se caracterizează prin episoade repetitive de apnee, fiecare depășind 10 sec. În ciuda asocierilor puternice ale SASO cu BCV, inclusiv hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, IC, BCI și FA, tratamentul SASO prin presiune pozitivă a căilor respiratorii nu a reușit să îmbunătățească evenimentele CV majore la pacienții cu BCV stabilită. Prin urmare, sunt necesare intervenții care includ modificări comportamentale (reducerea obezității, renunțarea la consumul de alcool), igiena somnului și reducerea stresului pe lângă terapia cu presiune pozitivă la nivelul căilor respiratorii.

Dislipidemia

Dislipidemia include o serie de tulburări ale metabolismului lipidic cu potențial de inducere și de întreținere a fenomenului aterosclerotic: de la anomaliile clasice (creșterea colesterolului total, a LDL-colesterolului și scăderea HDL-colesterolului) la elementele mai recent descrise ale dezechilibrului lipidic (modi-

ficările apolipoproteinelor, creșterea numărului de particule LDL mici și dense, a lipoproteinei A, a lipoproteinelor bogate în trigliceride și a fragmentelor acestora).

Studii epidemiologice (studiile Framingham, *Multiple Risk Factor Intervention Trial* – MRFIT, *Atherosderosis Risk in Communities* – ARIC etc.) au evidențiat o relație directă între valorile serice ale colesterolului total și morbiditatea, și mortalitatea cardiovasculară [4]. Riscul cardiovascular crește cu 2-3 % pentru fiecare procent de creștere a concentrației colesterolului total. În studiul INTERHEART, dislipidemia definită prin raportul apoB/apoAl a contribuit cu 49 % din riscul populațional atribuibil. Există populații speciale în care hipercolesterolemia izolată nu crește RCV (femei tinere nefumătoare), însă asocierea cu alți FRCV (fumat, hipertensiune arterială sau diabet zaharat) rezultă la creșterea cumulativă a RCV. De asemenea, studiile clinice (LRC-CPPT – *The Lipici Research Clinics Coronary Primary Prevention Triat*) care au utilizat terapii hipolipemiante au demonstrat că reducerea valorilor colesterolemiei se asociază cu reducerea morbidității și a mortalității prin afecțiuni cardiovasculare la pacienții cu sau fără boală cardiovasculară identificată.

Studiile epidemiologice și clinice au arătat că pentru reducerea cu 30 mg/dl a nivelului LDL-colesterolului plasmatic se înregistrează o reducere cu 30 % a RCV. Ca urmare, reducerea concentrației serice a LDL-colesterolului reprezintă prima țintă a terapiei la persoanele cu dislipidemie, determinând reducerea marcată a riscului de deces coronarian, infarct miocardic nonfatal, proceduri de revascularizare și accidente vasculare cerebrale.

Ghidul *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) a stabilit la pacienții cu boli cardiovasculare ținte ale concentrației LDL-colesterolului <100 mg/dl sau chiar <70 mg/dl (în funcție de cumulul de factori de risc).

Spre deosebire de LDL colesterol, nivelul crescut de HDL colesterol reprezintă un factor CV protector. Această relație inversă între nivelul HDL și RCV este explicată prin rolul HDL în transportul invers al colesterolului care este mobilizat din periferie spre a fi catabolizat în ficat, dar și implicarea în alte mecanisme antiaterogenice: funcția antioxidantă, ameliorarea cascadei inflamatorii, protecția împotriva activității procoagulante.

O valoare a HDL-colesterolului seric sub 40 mg/dl este un factor predictiv important pentru BCV. Nivelul scăzut de HDL, împreună cu hipertrigliceridemia reprezintă elemente ale sindromului metabolic, asocierea lor și cu alți FRCV (obezitate abdominală, HTA, diabet zaharat) fiind frecventă și conducând la o creștere a RCV. Rolul crucial al dislipidemiei, în special al hipercolesterolemiei, în dezvoltarea BCV este documentat dincolo de orice îndoială a studiilor genetice și patologice, intervenționale și observaționale.

În plasma sangvină, lipidele, cum sunt colesterolul și trigliceridele, circulă sub formă de lipoproteine în asociere cu diferite proteine (apoproteinele). Principalul *carrier* al colesterolului în plasmă (LDL-C) este aterogenic. Rolul lipoproteinelor bogate în trigliceride se află la moment sub investigații active: chilomicronii și lipoproteinele cu densitate foarte mică (VLDL) aparent nu sunt aterogene, însă în concentrații mari aceste lipoproteine pot cauza pancreatite. Lipoproteinele rămase (colesterolul total – LDL-C + HDL-C] au fost recent identificate în studiile randomizate Mendeliniene ca fiind lipoproteine pro-aterogene.

- *Colesterolul total și lipoproteinele cu densitate joasă*

LDL-C este în mod normal *carrierul* majorității colesterolului. La concentrații mari de colesterol plasmatic, există o puternică asociere pozitivă între colesterolul total și riscul de BCV la fel ca și asocierea cu LDL-C. Această asociere este valabilă atât pentru bărbați, cât și pentru femei, și pentru cei fără BCV la fel ca și pentru cei cu BCV deja stabilită.

Dovada că reducerea LDL-C plasmatic micșorează riscul de BCV este neechivoca; rezultatele studiilor epidemiologice și experimentele cu și fără statine folosind obiective angiografice și clinice confirmă că reducerea LDL-C este prioritară în prevenția BCV.

Metaanaliza multor studii cu statine au arătat o reducere a BCV prin scăderea LDL-C dozo-dependentă. Scăderea LDL-C cu 1,0 mmol/L este asociată cu reducerea cu 20-25 % a mortalității prin BCV și IM nonfatal.

- *Apolipoproteina B*

Nivelurile apolipoproteinei B (apoB – principala apoproteină a lipoproteinelor aterogene) au fost măsurate în cadrul studiilor în paralel cu LDL-C. Se pare că apoB este un marker de risc similar cu LDL-C. Erorile de laborator în determinarea apoB sunt mai puține în comparație cu cele apărute la determinarea LDL-C, în particular la pacienții cu hipertrigliceridemie marcată [>3,4 mmol/L (>300 mg/dL)], însă nu sunt dovezi că apoB este un predictor mai bun al BCV decât LDL-C.

- *Trigliceridele*

Hipertrigliceridemia este un factor de risc semnificativ independent, însă asocierea cu hipercolesterolemia este de departe mai slab. Riscul este asociat mult mai puternic cu o stare de hipertrigliceridemie moderată decât cu una foarte severă [>10 mmol/L (>~900 mg/dL)], ceea ce reprezintă un factor de risc pentru pancreatite. Nu sunt elaborate studii randomizate pentru a aduce suficiente dovezi despre țintele asupra nivelurilor de trigliceride. Metaanalizele sugerează că direcționarea trigliceridelor pot reduce BCV în special subgrupurile cu nivel de trigliceride înalt și HDL-C scăzut. În prezent, trigliceridele postprandial >1,7 mmol/L continuă să fie considerate drept marker al unui risc crescut, însă concentrațiile </= 1,7 mmol/L nu reprezintă ținte elocvente terapeutice.

• *Lipoproteinele cu densitate înaltă*

Nivelul scăzut de HDL-C este asociat în mod independent cu un risc crescut de BCV. Nivelul scăzut de HDL-C poate chiar concura cu hipercolesterolemia (din cauza concentrațiilor crescute de LDL-C) ca factor de risc pentru dezvoltarea bolii coronariene. Combinația între nivelurile moderat elevate ale triglicеridelor și concentrațiile scăzute de HDL-C este foarte des întâlnită la pacienții cu DZ tip 2, obezitate abdominală și insulino-rezistență, și la cei care sunt fizic inactivi. Acest model lipidic este de asemenea caracterizat prin prezența particulelor LDL mici, dense și aterogene. Nivelul HDL-C <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) la bărbați și <1,2 mmol/L (<45 mg/dL) la femei poate fi considerat drept marker de risc crescut. Studiile randomizare Mendeliniene recente, pun sub semnul întrebării rolul HDL-C în BCV. Activitatea fizică și alți factori ai stilului de viață, rămân a fi mijloace importante pentru atingerea nivelurilor crescute de HDL-C, în detrimentul terapiei medicamentoase.

• *Lipoproteina A*

Lipoproteina A (Lip A) este o lipoproteină cu densitate joasă la care este atașată o proteină adițională numită apolipoproteina A. Concentrațiile crescute de Lip A sunt asociate cu riscul crescut de boală coronariană și de infarct ischemic, iar studiile randomizate Mendeliniene susțin rolul cauzal în BCV a Lip A. Nu este nici un studiu randomizat care să confirme că reducerea Lip A duce la scăderea riscului de BCV. În prezent nu există nici o justificare pentru screeningul generalizat populațional pentru Lip A, însă se poate de luat în considerare la pacienții cu risc moderat pentru a întări evaluarea riscului sau la subiecții cu istoric familial de BCV precoce.

Apolipoproteina A1 (apoA1) este apoproteina majoră a lipoproteinei cu densitate înaltă. Deși raportul apoB:apoA1 este unul dintre cei mai puternici markeri de risc CV, nu există dovezi suficiente pentru susținerea acestei variabile drept țintă terapeutică. Măsurarea nivelului apolipotroteinelor nu este accesibilă tuturor medicilor din Europa, deoarece este mai costisitoare decât variabilele lipidice utilizate la moment și doar adaugă un surplus moderat de informație reieșind de la parametrii lipidici aplicați la moment, de aceea nu este recomandată.

Variabilele lipoproteice

LDL-C

LDL-C poate fi măsurat direct, dar în cele mai multe studii și în multe laboratoare este calculat folosind formula lui Friedewald:

- În mmol/L: LDL-C= colesterolul total – HDL-C (0,45 x trigliceridele)
- În mg/dL: LDL-C= colesterolul total – HDL-C (0,2 x trigliceridele)

Rezultatul este valabil doar atunci când concentrația de trigliceride este <4.5 mmol/L (<~400 mg/dL). Probleme similare pot fi întâlnite atunci când nivelul LDL-C este scăzut [<1,3 mmol/L (<50 mg/dL)]. Metodele directe pot fi

mai puțin sensibile la nivelurile plasmatice de trigliceride. Date recente au arătat că metodele directe pot fi influențate atunci când nivelurile de trigliceride sunt înalte. De asemenea, valorile obținute cu ajutorul diferitor metode directe nu sunt neapărat identice, în special pentru valori scăzute și ridicate ale LDL-C.

Non-HDL-C (probe exacte pe baza de nonrepaus alimentar)

Non-HDL-C cuprinde colesterolul cu densitate joasă, lipoproteinele cu densitate intermediară și VLDL, astfel colectând toată informația cu privire la lipoproteinele pro-aterogene. Non-HDL-C prezice riscul de BCV mai bine decât LDL-C. Limitele LDL-C pot fi transferate limitelor Non-HDL-C adăugând 0,8 mmol/L (30 mg/dL). Calculat prin simpla scădere a HDL-C din colesterolul total, non-HDL-C nu necesită concentrația de trigliceride <4,5 mmol/L. Prin urmare, asta este cu adevărat o metodă de calculare a LDL-C mai bună pentru pacienții cu concentrații plasmatice de trigliceride crescute și are un avantaj adițional datorită faptului că nu este nevoie ca pacienții să se abțină de la mâncare înainte de colectarea sângelui pentru analiză.

Rolul non-HDL-C de țintă terapeutică este dovedit, deoarece non-HDL-C capturează informația despre toate lipoproteinele aterogene ce conțin apoB. Sugerăm că acesta este un scop terapeutic rezonabil alternativ, recunoscând în același timp că acesta nu a reprezentat un obiectiv în studiile terapeutice.

Recent s-a dovedit că colesterolul rămas [colesterolul total – (HDL-C + LDL-C)] reprezintă un factor cauzal aterosclerotic în studiile randomizate Mendeliniene. Acest parametru nu este sugerat ca fiind un predictor sau o țintă terapeutică.

Excluderea dislipidemiei secundare și a celei familiale

Prezenta dislipidemiilor secundare în cadrul altor maladii trebuie exclusă înaintea începerii tratamentului, deoarece tratamentul bolii respective va favoriza hiperlipidemia în lipsa terapiei antilipemiante, în special în hipotiroidism. Dislipidemiile secundare pot fi de asemenea cauzate de abuzul de alcool, de DZ, de sindromul Coushing, de boli hepatice și renale, de tratamentul cu unele medicamente (ex. costicosteroizi).

Pacienții cu dislipidemii genetice, așa ca hipercolesterolemia familială, pot fi identificați pe baza abnormalităților lipidice extreme și/sau a istoricului familial. Dacă este posibil, acești pacienți ar trebui îndreptați spre evaluare specialiștilor. Recomandările pentru tratament în acest ghid ar putea să nu fie valabile pentru acest tip specific de pacienți, despre care se vorbește mai detaliat în ghidul despre dislipidemii al Societății Europene de Ateroscleroză.

Un nivel al LDL-C>5,1 mmol/L (>200 mg/dL) la pacienții care se află sub terapie specifică, necesită o evaluare atentă a unei posibile hipercolesterolemii familiale. În orice caz, în prezența BCV precoce sau în istoricul familial, o po-

sibilă hipercolesterolemie familială ar putea fi luată în considerare la niveluri LDL-C scăzute.

Tabelul 5.4. Factorii clasici și noi ai bilanțului lipidic

Factorii clasici	Factori noi
	Apolipoproteina B, apolipoproteina AI
Colesterol total	Trigliceride, fragmente de lipoproteine bogate în trigliceride
LDL-colesterol	
HDL-colesterol	LDL mici și dense, LDL oxidată, Ac. Anti-LDL oxidată Lipoproteina (a)

Tabelul 5.5. Țintele pentru LDL-colesterol și non-LDL colesterol conform NCEPATPIII

Categoria de risc	Ținta LDL (mg/dl)	Ținta nonLDL fme/dn	
Înalt	Boală coronariană sau echivalențele (risc la 10 ani – 20%)	<100 Opțional <70	<130 Opțional<100
Moderat înalt	Peste 2 factori de risc, cu risc la 10 ani, 10-20%	<130 Opțional <100	<160 Opțional KBO
Moderat	Peste 2 factori de risc, cu risc la 10 ani<10%	<130	<160
Scăzut	0-1 factori de risc	<160	<190

Diabetul zaharat

Insulinorezistența, hiperinsulinemia și hiperglicemia sunt asociate fiziopatologic cu boala cardiovasculară aterosclerotică. Chiar și în afara valorilor glicemiei definitorii pentru diabet există o relație între glicemie și RCV. Pentru valori non-diabetice, în clasificarea pacienților se utilizează atât valori à jeun, cât și testul de toleranță la glucoza orală (TTGO) (cu măsurarea valorilor la două ore după administrarea a 75 g de glucoza) (tabelul 5.6) [20].

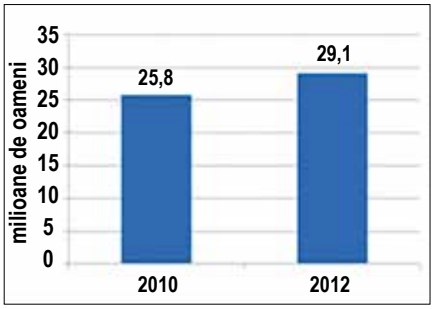


Figura 5.1. Populația americană cu diabet zaharat

Persoanele cu DZ sunt, în medie, supuși unui risc dublu de BCV. Un chestionar simplu cu DZ poate ghida care dintre pacienții fără BCV trebuie testați la DZ. Menținerea cât mai aproape de valorile recomandate ale TA, nivelului de lipide, glicemiei, HbA1c sunt importante pentru prevenirea BCV. O reducere clară a ratei mortalității de BCV în DZ a avut loc în urma

gestionării mai bune a factorilor de risc, cu toate că creșterea prevalenței DZ continuă să creeze presiuni asupra tuturor sistemelor de îngrijire a sănătății. Țintele, în special glicemică și în unele cazuri lipidică, trebuie aplicate cu mai puțină stringență vârstnicilor cu DZ, cei cu o durată mai lungă de DZ, la cei cu evidență de BCV și a copiilor.

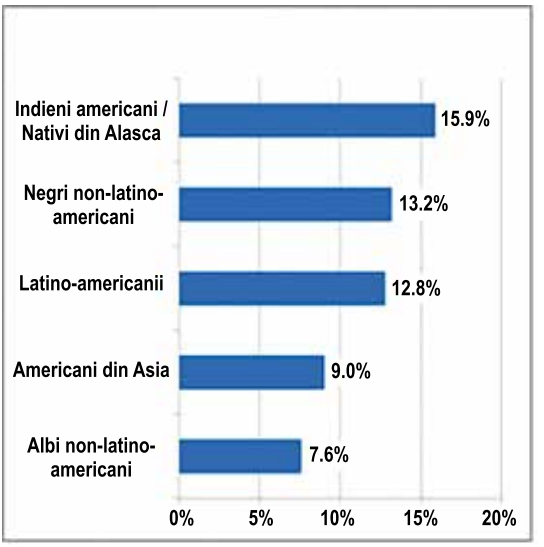


Figura 5.2. Rata diabetului diagnosticat

Există dovezi pentru un risc relativ foarte înalt la persoanele tinere cu DZ de tip 2 (vârsta de 40 de ani) și ghidări suplimentare privind necesarul de îngrijire. Cu excepția gestionării glucozei, prevenția BCV are aceleași principii generale ca și la persoanele fără DZ. Atingerea unui nivel scăzut al TA și al LDL-colesterolului, cât și o concentrație redusă a colesterolului total este un obiectiv deosebit de important. Multe dintre obiectivele de tratament sunt mai stricte pentru pacienții cu DZ. Caracteristic pentru pacienții cu DZ de tip 2 este faptul că ei au mulți factori de risc pentru BCV, iar fiecare tratament este în conformitate cu instrucțiunile existente.

Modificarea stilului de viață

CES (Societatea Europeana a Cardiologilor) și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului au evocat declarații precum că gestionarea stilului de viață este prima măsură de prevenire și de corijare a DZ. Majoritatea pacienților cu DZ sunt obezi, astfel încât controlul greutății este o componentă centrală. Mai multe tipuri de diete pot fi adoptate, unde predominarea fructelor, legumelor, cerealelor integrale și surselor de proteine cu nivel scăzut de lipide sunt cu mult mai importante decât proporțiile exacte de energie totală furnizată de macronutrienții majori. Consumul de sare trebuie să fie restricționat. Recomandările dietetice specifice includ limitarea consumului de grăsimi saturate și trans, cât și a consumului de alcool, monitorizarea consumului de carbohidrați și creșterea consumului de fibre dietetice în alimentație. O dietă de tip mediteranean este acceptată, în cazul în care sursele de grăsimi sunt derivate din uleiuri mononesaturate. O combinație de antrenament aerobic și exerciții de rezistență este eficientă.

Tabelul 5.6. Clasificarea controlului glicemic conform ghidurilor IDF/OMS

Clasificare	Glicemie a jeun (mg/dl)	Glicemie 2 ore TTGO (mg/dl)
Normal	<109	<140
Glicemie a jeun	110-125	<140
Toleranță alterată la glucoză	<126	140-199
Diabet zaharat	>126	>200

În studiul INTERHEART, prezența diabetului zaharat (DZ) a contribuit cu 10 % la riscul populațional atribuibil. Trebuie reținut că RCV al pacienților cu DZ de tip 1 și respectiv de tip 2 nu sunt echivalente. Astfel, în cazul pacienților cu DZ tip 1, creșterea de două-trei ori a RCV se produce numai la cei care au dezvoltat nefropatie diabetică, în timp ce în DZ tip 2, RCV nu este condiționat de apariția celorlalte complicații. În plus, pacienții diabetici asociază mai frecvent alți FRCV: obezitate, HTA, dislipidemie aterogenă, creșterea fibrinogenului plasmatic.

Controlul acestor factori de risc precum și al valorilor glicemice trebuie să fie agresiv la acești pacienți (valorile LDL colesterolului 100 mg/dL, iar valorile optime TA< 130/80 mmHg). Controlul optim al diabetului zaharat duce și la scăderea ratei de complicații cardiovasculare în prevenirea progresării DZ și pentru controlul glicemiei.

Puțin este cunoscut despre modul de promovare și de menținere al TA, totuși consolidarea din partea furnizorilor de servicii medicale de a găsi modalități durabile de creștere a nivelului TA este esențial.

Fumatul crește riscul de DZ, de BCV, de moarte prematură și ar trebui să fie descurajat puternic. Modificarea stilului de viață poate de asemenea preveni dezvoltarea DZ la cei cu risc crescut, ceea ce scade probabilitatea riscului microvascular și macrovascular.

Riscul cardiovascular

La diagnosticare sau la cei cu o durată scurtă a bolii, DZ nu prezintă un risc de BCV. În general, nivelul de risc al BCV se apropie de echivalența riscului după aproximativ un deceniu sau la cei cu proteinurie sau eGFR (rata filtrării glomerulare) scăzute. Date recente sugerează că pacienții care dezvoltă DZ la o vârstă mai tânără au un nivel înalt de complicații. Persoanele cu DZ și cu BCV preexistente au un risc vascular și mai mare decât cele cu BCV, dar fără DZ și o speranță de viață substanțial mai mică. (73, 151)

Statinele sunt recomandate pentru toate cazurile noi de diagnostic al DZ de tip 2, după o anumită vârsta (40 de ani este recomandat în prezent). Această recomandare reflectă perioada de viață cu cel mai mare risc vascular la pacienții

menționați. Cu toate acestea, o parte dintre pacienții cu DZ la 40-50 de ani pot avea un risc scăzut cu zece ani a BCV, datorat TA normale și nivelului de lipide în normă, fiind nefumători, iar în asemenea cazuri un rol important îl are modul de gândire al medicului. În egală măsură, la unii pacienți de 40 de ani, cu DZ de tip 2, cu dovezi de afectare a organelor-țintă sau cu prezența factorilor de risc semnificativi, pot fi indicate statinele.

Controlul glucozei

UKPDS – studiul prospectiv al DZ realizat în Marea Britanie – a stabilit importanța scăderii intensive a nivelului de glucoză, în privința reducerii riscului de BCV la pacienții noi diagnosticați cu DZ, dar care nu sunt tratați prin terapia modernă de reducere a TA și a nivelului de lipide, ci prin cea mai bună evidență de susținere a metforminei, ceea ce face ca aceasta să devină de prima linie în terapie.

Trei studii recente au fost efectuate cu scopul de a vedea dacă evenimentele CV pot fi reduse mai departe printr-un tratament mai intensiv al glicemiei și o reducere a nivelului de HbA1c. Rezultatele au fost surprinzătoare, cu creșteri neașteptate ale deceselor de BCV în Acțiunea de a Controla Riscul CV în DZ (ACCORD) și tendința de creștere a mortalității prin BCV (VADT), (56, 211) determinând preocupări cu privire la scăderea intensivă a nivelului de glucoză și oportunitatea de a urmări evidența strictă a acesteia, în special la persoane în vârstă cu DZ și la cele cu BCV existente.

Metaanaliza controlului intensiv al glucozei, inclusiv a datelor de la UKPDS, de la Studiul Clinic Prospectiv cu Pioglitazonă în Evenimentele Macrovasculare (PROactive), ACCORD, de la Acțiunea în Diabet și Boala Vasculară, de la Evaluarea Controlului PreterAx și Diamicron MR (ADVANCE) și VADT, a arătat reduceri semnificative în evenimentele nefatale de IMA și de BCV, dar nici un efect asupra AVC sau asupra mortalității totale. Analizele suplimentare ale acestor studii au sugerat că beneficiile BCV în medie au redus HbA1c cu 0,9 % în decurs de cinci ani, ceea ce a fost mult mai puțin decât reducerile obișnuite ale colesterolului și ale TA, înregistrate la administrarea statinelor și a agenților hipotensivi.

Patru studii recente de terapie nouă a DZ (cu DPP-4 și GLP-1) la pacienții cu DZ și cu BCV existente sau cu risc înalt, au demonstrat siguranța la utilizare, dar nu și superioritate în ceea ce privește riscul de BCV. O creștere a ratei de spitalizare a pacienților cu insuficiență cardiacă (IC) s-a înregistrat la administrarea saxagliptinei la Evaluarea Rezultatelor Vasculare, înregistrate la pacienții cu DZ în studiul Tromboza în Infarct Miocardic (SAVOR-TIMI).

Foarte recent, inhibitorul empagliflozina a demonstrat o reducere substanțială a deceselor prin BCV (cu 38 %) și a mortalității de orice cauză (cu 38 %),

precum și a spitalizării de IC (cu 35%), comparativ cu tratamentul standard, sugerând că utilizarea inhibitorului SLGT2 ar trebui începută mai devreme în tratamentul pacienților cu DZ și cu BCV. Studiile ulterioare au sugerat că mecanismul benefic al acțiunii empagliflozinei s-a referit mai mult la efectele hemodinamice cardiorenale, decât la acțiunile aterotrombotice sau de reducere a nivelului de glucoză, de aceea este nevoie de mai multe cercetări pentru înțelegerea rezultatelor studiului.

Hipertensiunea arterială

Nivelul crescut al tensiunii arteriale este un factor de risc principal pentru gravitatea bolii la nivel mondial, cauzând 9,4 milioane de decese și circa 7,0 % de dizabilități ajustate la nivel mondial în 2010. Comparativ cu anul 1990, impactul nivelului crescut al TA a crescut cu 2,1 milioane de decese. În general, prevalența hipertensiunii arteriale este de 30-45 % la persoanele adulte cu vârsta ≥ 18 ani, cu o creștere bruscă odată cu îmbătrânirea.

Nivelul crescut al tensiunii arteriale este un factor de risc pentru patologia arterelor coronariene, patologia arterelor periferice, boala cronică a rinichilor și fibrilația atrială. Riscul de deces fie de boală a arterelor coronariene sau de AVC a crescut progresiv și liniar de la un nivel cât mai scăzut – 115 mmHg – al tensiunii arteriale sistolice și 75 mmHg diastolice în sus, deși pentru un risc absolut curbele se aplatizează în intervalele inferioare ale tensiuni arteriale.

Tensiunea arterială de oficiu este recomandată pentru screening și diagnosticul de hipertensiune arterială care ar trebui să se bazeze pe cel puțin două măsurări la o vizită și pe cel puțin două vizite. În cazul în care tensiunea arterială este ușor crescută, măsurările trebuie efectuate pe o perioadă de câteva luni pentru a obține o definiție acceptabilă de tensiune arterială obișnuită individuală și de a decide inițierea tratamentului medicamentos. Dacă tensiunea arterială este semnificativ crescută sau însoțită de afectarea organelor-țintă, alți factori cardiovasculari sau boli cardiovasculare, sau renale stabilite, măsurarea repetată a tensiunii arteriale este necesară într-un timp mai scurt, în scopul de a lua decizii pentru tratament. (212)

Măsurarea clinică sau de oficiu a tensiunii arteriale

Sfigmomanometrele semiautomate auscultătorii sau oscilometrice trebuie să fie valide și verificate periodic. Este preferată măsurarea tensiunii arteriale la brațul superior, iar dimensiunile manșetei trebuie să fie adaptate la circumferința brațului. Dacă este posibil, se efectuează înregistrarea automată a mai multor măsurări a tensiunii arteriale în oficiu, pacientul fiind așezat într-o cameră izolată. Această metodă ar putea fi considerată ca un mijloc mai bun de reproducere a valorilor tensiunii arteriale de oficiu mai aproape decât datele oferite la măsurarea tensiunii arteriale în ambulator pe parcursul zilei. Măsurarea tensiunii

arteriale în afara cabinetului medical este de obicei evaluată de monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale sau de măsurarea tensiunii arteriale acasă, efectuată de sine stătător ,și este de obicei mai joasă decât tensiunea arterială de oficiu. Diferența crește pe măsură ce crește tensiunea arterială de oficiu. (98)

La măsurarea tensiunii arteriale ar trebui să fie luate în considerare următoarele principii și observații generale:

- procedura trebuie să fie explicată într-un mod adecvat pacientului, cu instrucțiuni verbale și scrise;
- la interpretarea rezultatelor trebuie să se i-a în considerare că reproducerea măsurărilor tensiunii arteriale în afara cabinetului medical este bună pentru 24 de ore, media tensiunii arteriale ziua și noaptea, dar mai puțin pentru perioade mai scurte;
- măsurarea tensiunii arteriale în ambulator și monitorizarea tensiunii arteriale acasă furnizează informații oarecum diferite referitor la nivelul tensiunii arteriale și aceste două metode trebuie considerate ca fiind mai degrabă complementare, decât competitive;
- dispozitivele trebuie să fie validate și calibrate în mod regulat, cel puțin la fiecare șase luni;
- ambele valori ale tensiunii arteriale, de ambulator și cea măsurată acasă, sunt strâns legate de prognostic.

Tensiunea arterială pe timp de noapte pare a fi un predictor mai puternic decât tensiunea arterială din timpul zilei. Tensiunea arterială din afara cabinetului medical poate fi utilă nu doar la pacienții netratați, dar și la cei tratați în scopul monitorizării efectelor tratamentului și sporirea calității tratamentului medicamentos.

Evaluarea diagnosticului la pacienții hipertensivi

Testele de laborator trebuie să includă evaluarea hemoglobinei, glicemia à jeun și testele serice pentru colesterolul total, HDL-C, trigliceridele, potasiul, acidul uric, creatinina (stabilirea funcției renale) și tireotropina (la femeile aflate în menopauză). Urograma trebuie să includă albumina: raportul creatininei, testul dipstick, sedimentul și proteinuria cantitativă dacă testul dipstick este pozitiv. Ecocardiografia și fundoscopia de asemenea pot fi luate în considerare. Măsurarea de rutină a biomarkerilor adiționali și/sau metode imagistice vasculare nu sunt recomandate.

Stratificarea riscului în hipertensiunea arterială

Decizia de a începe tratamentul farmacologic depinde nu numai de nivelul tensiunii arteriale, dar și de riscul cardiovascular total. În orice caz, chiar și afectarea subclinică a organului în hipertensiune prezice moartea cardiovasculară, independent de SCORE, și combinarea poate îmbunătăți prezicerea riscului, în special la subiecții cu risc moderat (SCORE 1-4 %).

Ecocardiografia este mai efectivă decât ECG în diagnosticarea hipertrofiei ventriculului stâng și în predicția riscului cardiovascular, și poate ajuta la stratificarea mai precisă a riscului general și la prescrierea corectă a tratamentului. Albumina, creatina >30mg/g în urină, este la fel un indicator de afectare subclinică la pacienții hipertensivi.

Schimbarea modului de viață

Îmbunătățirea modului de viață, controlul greutății corpului și activitatea fizică regulată ar putea fi suficiente pentru pacienții cu nivel înalt-normal și gradul I de hipertensiune arterială. Acest mod de viață ar trebui mereu de recomandat pacienților care au primit tratament antihipertensiv, deoarece pe parcurs s-ar putea de redus doza acestor medicamente pentru a putea controla nivelul tensiunii arteriale.

Schimbarea specifică în modul de viață al pacienților hipertensivi, este restricția în consumul de sare. La nivel individual, reducerea efectivă de sare nu este deloc ușor de realizat. Acest sfat trebuie dat pacientului pentru a evita adăugarea de sare sau consumarea produselor puternic sărate. Ca rezultat al scăderii nivelului tensiunii arteriale este creșterea nivelului de potasiu, observată în dieta DASH (bogată în fructe, legume și produse lactate cu conținut scăzut de grăsime și cu o cantitate redusă de colesterol, și de grăsimi saturate), pacienții cu hipertensiune în general ar trebui sfătuiți să mănânce mai multe fructe și legume, și să reducă consumul de grăsimi saturate și de colesterol.

Medicamentele antihipertensive

Numărul mare de metode randomizate utilizate pentru scăderea nivelului tensiunii arteriale, atât tratamentul activ sau placebo, cât și utilizarea diferitor compuși, confirmă faptul că cele mai mari beneficii în tratamentul de scădere a nivelului tensiunii arteriale se datorează scăderii nivelului tensiunii de la sine, și sunt în mare măsură independente de medicamentele utilizate. Diureticele tiazide și diureticele înrudite cu tiazidele (clortalidona și indapamida), ß-blocanții, antagoniștii canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversiune a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei pot să scadă în mod adecvat nivelul tensiunii arteriale și să reducă riscul deceselor de geneză cardiovasculară și morbiditatea. Totuși, aceste medicamente sunt recomandate pentru începerea și menținerea controlului asupra nivelului tensiunii arteriale, fie ca monoterapie, fie în combinație. Unele aspecte ar trebui luate în considerare pentru fiecare dintre grupele de medicamente antihipertensive.

Poziția ß-blocantelor ca primă alegere a medicamentelor de scădere a nivelului tensiunii arteriale a fost pusă în discuții. O metaanaliză a 147 de rapoarte de studii clinice randomizate arată doar o ușoară inferioritate a ß-blocantelor în prevenirea accidentului vascular cerebral (17 % reducere în loc de 29 % reducere

cu alți agenți), dar un efect similar în prevenirea bolilor coronariene și a insuficienței cardiace, și cu eficiența mai mare la pacienții cu un accident coronarian recent. În orice caz, din moment ce ß-blocantele induc o creștere în greutate, au efecte adverse asupra metabolismului lipidelor și cresc (în comparație cu alte medicamente) incidența diabetului zaharat, ele nu sunt preferate la pacienții hipertensivi cu multipli factori de risc metabolic și condițiile care cresc riscul de debut al diabetului zaharat (cum ar fi obezitatea, glicemia bazală). Totuși, acest lucru nu se poate aplica la ß-blocantele vasodilatatoare, cum ar fi carvedilolul și nebivololul, care au mai puțin sau chiar deloc acțiune dismetabolică, precum și o incidență redusă de inducere a diabetului zaharat în comparație cu ß-blocantele ordinare.

Diureticele tiazide la fel au efecte dislipidemice și diabetogene, în special când sunt utilizate în doze mari. Tiazidele au fost deseori administrate împreuna cu ß-blocantele în studii, ce au arătat un risc mare de producere a diabetului zaharat.

Inhibitorii enzimei de conversiune a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei sunt deosebit de eficienți în reducerea hipertrofiei ventriculului stâng, reducerea microalbuminuriei și proteinuriei, păstrarea funcției renale și împiedică apariția stadiului final al bolii renale.

Dovezi privind beneficiile altor clase de agenți antihipertensivi sunt mult mai limitate. α1-adrenoblocantele, agenți cu acțiune la nivel central (α2-agoniști adrenergici și agoniști ai receptorilor imidazolinici), medicația antialdosteronică și inhibitorul de renină-aliskiren au un efect mai mic în scăderea tensiunii arteriale în hipertensiune, dar nu există date care documentează capacitatea lor de a îmbunătăți capacitatea cardiovasculară. Toți acești agenți au fost în mod frecvent utilizați ca medicamente suplimentare în studiile de documentare de protecție cardiovasculară și ar putea fi utilizați pentru tratament combinat în plus față de combinațiile recomandate.

Sunt preferate medicamentele antihipertensive cu 24 de ore de eficacitate. Simplificarea tratamentului îmbunătățește aderența la terapie și controlul eficient timp de 24 de ore a tensiunii arteriale este important din punct de vedere al prognosticului pe lângă controlul tensiunii arteriale în cabinetul medicului. Medicamentele cu acțiune de lungă durată minimalizează variațiile tensiunii arteriale, oferind o protecție împotriva progresiei afectării organelor și reducând riscul de evenimente cardiovasculare.

Nici o clasă de medicamente pentru scăderea generală a tensiunii arteriale nu este realizabilă și nu există dovada că alegerea ar trebui făcută în funcție de vârstă sau de gen (cu excepție în utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei la femeile de vârstă fertilă din cauza unui posibil efect teratogen). Unii agenți ar trebui considerați ca fiind

alegerea preferată în condiții specifice, deoarece aceștia au fost utilizați în cadrul studiilor care au inclus pacienți cu aceste condiții sau din cauza unei eficacități mai mari în anumite tipuri de afectări de organe.

Tratamentul combinat

La majoritatea pacienților este necesară terapia combinată pentru controlul TA. Adăugarea unui medicament dintr-o altă clasă trebuie să fie considerat ca o strategie de tratament recomandată, cu excepția cazului în care medicamentul inițial trebuie să fie retras din cauza efectelor secundare sau a absenței oricărui efect de scădere a tensiunii arteriale.

Reducerea excesivă a tensiunii arteriale în urma combinării medicamentelor din două clase diferite este de aproximativ cinci ori mai mare decât dublarea dozei unui singur medicament și poate reduce efectele secundare asociate cu alte medicamente. Combinarea de două medicamente poate de asemenea oferi avantaje pentru inițierea tratamentului, în special la pacienții cu risc (foarte) ridicat la care controlul TA precoce poate fi de dorit.

Au fost studiate rezultatele combinării unui diuretic cu un IECA, a unui blocator al receptorilor angiotensinei II sau a unui antagonist al canalelor de calciu. În ciuda dovezilor de reducere a TA, combinarea ß-blocant/ diuretic favorizează dezvoltarea diabetului zaharat și ar trebui evitată, cu excepția cazului în care este necesară pentru alte motive. Combinarea dintre un inhibitor al enzimei de conversiune a angiotensinei II și un blocant al receptorilor angiotensinei II de asemenea nu este recomandată. Beneficiile specifice unei asemenea combinații la pacienții cu nefropatie și proteinurie (din cauza unui efect antiproteic superior) așteaptă confirmare și dacă totuși este utilizată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție.

La 15-20% din pacienții hipertensivi este necesară o combinație de trei medicamente, pentru a realiza controlul TA. O combinație de trei antihipertensive care scad la doze fixe într-o singură tabletă poate fi favorizată, deoarece reducerea numărului de pastile pe zi îmbunătățește aderența, care este scăzută la pacienții cu hipertensiune arterială. Combinațiile cele mai raționale par a fi un blocant al sistemului renină-angiotensină, un antagonist al canalelor de calciu și un diuretic la doze eficiente.

Scopurile tratamentului HTA

Există doar câteva studii clinice randomizate care au comparat diferite obiective de tratament ale HTA. Orice recomandare privind nivelurile-țintă derivă în principal din rezultatele acestor studii, care au comparat în mare parte diferite regimuri de tratament și au raportat nivele atinse ale tensiunii arteriale.

Tabelul 5.7. Medicamente antihipertensive ce se indică în afecțiuni specifice

Condiții	**Medicament**
Afecțiuni organice asimptomatice	
HVS	IECA, antagoniștii calciului, BRA
Ateroscleroza asimptomatică	Antagoniștii calciului, IECA
Microalbuminuria	IECA, BRA
Disfuncția renală	IECA, BRA
Eveniment CV clinic	
Atac cerebral	Orice medicament ce micșorează TA
Infarct miocardic vechi	β-blocante, IECA, BRA
Angina pectorală	β-blocante, antagoniștii calciului
Insuficiența cardiacă	Diuretice, β-blocante, IECA, BRA, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi
Anevrism aortic	β-blocante
Prevenția atrială	Considerați BRA, IECA, β-blocante sau antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi
Controlul ratei atriale	β-blocante, antagoniștii calciului non-dihidropiridinici
ESRD/proteinuria	IECA, BRA
Afecțiune arterială periferică	IECA, antagoniștii calciului
Altele	
ISH (vârstnici)	Diuretic, antagoniștii calciului
Diabet zaharat	IECA, BRA
Graviditatea	Metildopa, β-blocante, antagoniștii calciului
Persoane de culoare	Diuretice, antagoniștii calciului

Există dovezi suficiente pentru a recomanda ca tensiunea arterială sistolică să fie coborâta la 140 mmHg și cea diastolică la 90 mmHg la toți pacienții hipertensivi nonvârstnici. Dovezile lipsesc în cazul pacienților hipertensivi vârstnici, la care beneficiul de scădere a tensiunii arteriale sistolice la 140 mmHg nu au fost testate în studii clinice randomizate. O țintă a tensiunii arteriale diastolice de 90 mmHg este întotdeauna recomandată, cu excepția pacienților cu diabet zaharat, la care valoarea recomandată este de 85 mm Hg. Valorile tensiunii arteriale diastolice între valori de 80 și 85 mmHg sunt, în general, bine tolerate și în condiții de siguranță. Fenomenul curba-J pentru tensiunea arterială sistolică de 130 mmHg nu poate fi exclus în cazul pacienților cu boli aterosclerotice avansate și/sau fragilitate.

Compararea beneficiului tratamentului tensiunii arteriale sistolice la o țintă de 120 mmHg cu tratamentul unei ținte de 140 mmHg a contestat recomandările de mai sus de obiectiv la pacienții cu risc CV ridicat fără diabet zaharat. Direcționarea tratamentului în funcție de o tensiune arterială sistolică de 120 mmHg,

comparativ cu 140 mmHg (valori medii de 121 mmHg și de 136 mmHg, respectiv, la primul an), a dus la rate mai mici de evenimente cardiovasculare fatale și nonfatale majore, și moarte de alte cauze. La tratamentul intensiv au fost observate rate înalte de efecte adverse: hipotensiune arterială, sincopă, tulburări electrolitice și insuficiența renală acută .

Generalizarea constatărilor SPRINT la pacienții cu diabet zaharat în vârstă este problematică. Pe baza datelor actuale, poate fi recomandată cu prudență scăderea tensiunii arteriale sistolice/diastolice la valori cuprinse în intervalul 130-139/80-85 mmHg și, posibil, la valori mai joase în acest interval la toți pacienții hipertensivi.

Factori psihosociali

Factorii psihosociali, așa cum au fost definiți în studiul INTERHEART, includ stresul profesional sau personal, stresul financiar, evenimente de viață stresante, depresia, percepția abilității de a controla situațiile din viață, lipsa suportului social. Rezultatele studiului au arătat că factorii psihosociali pot contribui într-o proporție importantă la riscul de IMA.

Depresia clinică este asociată cu un risc crescut de BCI la ambele genuri, iar la pacienții cu BCI instalată și cu depresie există un risc crescut de evenimente CV recurente. Un alt FRCV dovedit este reprezentat de statutul socioeconomic precar, corelat cu incidența și prevalența BCV, și, respectiv, cu mortalitatea în BCV.

Statutul socioeconomic scăzut, definit ca un nivel educațional micșorat, venituri reduse, deținerea unui post de muncă neprestigios sau traiul într-o zonă rezidențială săracă crește riscul de boală coronariană, riscul relativ (RR) al mortalității prin boală coronariană fiind de 1,3-2,0. Comparativ cu scorul de risc Framingham, adăugarea privațiunilor sociale, pentru evaluarea riscului CV, a făcut posibilă reducerea substanțială a riscul neatribuit.

Persoanele izolate sau deconectate de la cele din jur au un risc crescut de a dezvolta o boală coronariană, care devine și cauza decesului acestora. În mod similar, lipsa suportului social crește riscul bolii coronariene și agravează prognosticul acesteia.

Factorii de stres mental acut pot servi drept factori declanșatori ai sindromului coronarian acut. Acești factori de stres includ expunerea la catastrofe naturale, precum și factorii de stres cu caracter personal (de exemplu, distrugerea emoțională sau alte evenimente serioase de viață), din care reies emoții negative puternice acute (de exemplu, izbucniri de furie sau durere). După decesul unei persoane importante, incidența infarctului miocardic acut crește de 21 de ori în decursul primelor 24 de ore, cu o scădere constantă în zilele următoare.

Stresul cronic la locul de muncă (de exemplu, multe ore de lucru, orele suplimentare extinse, suprasolicitările psihologice, incorectitudinea și tensiunea la locul de muncă) anticipează apariția prematură a bolii coronariene cu un riscul

relativ la bărbați de 1,2-1,5. Condițiile stresante de lungă durată din familie contribuie la creșterea riscului de boală coronariană (RR 2,7-4.0).

Depresia clinică și simptomele depresive predispun la apariția bolii coronariene (RR 1,6 și 1,9, respectiv) și poate agrava prognosticul acesteia (RR 1,6 și 2,4, respectiv). Epuizarea vitală, cel mai probabil, reprezintă simptomul somatic al depresiei care contribuie în mod semnificativ la apariția bolii coronariene (populația atribuită riscului 21,1% femei și 27,7 % bărbați). Atacurile de panică cresc, de asemenea, riscul incidenței bolii coronariene (RR 4,2). Anxietatea este un factor de risc independent pentru boala coronariană (RR 1.3), pentru moartea din cauză cardiacă ca urmare a infarctului acut de miocard (OR 1,2) și alte evenimente cardiace (OR 1,7).

Metaanalizele au raportat un risc de 1,5 ori mai mare al incidenței BCV, de 1,2 ori mai mare al bolii coronariene și de 1,7 ori mai mare pentru accidentul vascular cerebral la pacienții cu schizofrenie, și un risc de 1,3 ori mai mare pentru accidentul coronarian, chiar și după ajustarea depresiei la pacienții cu tulburări cauzate de stres posttraumatic.

Ostilitatea reprezintă o trăsătură de caracter, caracterizată prin exprimarea neîncrederii, furiei, mâniei și tendinței de a se angaja în situații de agresivitate și în relații sociale dezadaptative. O metaanaliză a confirmat faptul că mânia și ostilitatea sunt asociate cu un mic, dar semnificativ risc de evenimente cardiovasculare atât la populația sănătoasă, cât și la cea cu boli cardiovasculare (RR 1,2).

Tipul D de personalitate („dificilă") implică o tendință durabilă de a experimenta un spectru larg de emoții negative (afectivitatea negativă) și de a inhiba autoexprimarea în ceea ce privește relațiile cu alții (inhibiție socială). Acest tip de personalitate este asociat cu un prognostic vag de boală coronariană (RR 2).

Factorii de risc psihosociali sunt dispersați în individuali și de grup. De exemplu, atât femeile cât și bărbați cu un statut socioeconomic scăzut și/sau cu un stres cronic sunt mai susceptibili de a fi deprimați, ostili și izolați social. Studiul INTERHEART a demonstrat că un grup de factori de risc psihosociali (izolarea socială, stresul la locul de muncă sau în viața de familie și depresia) sunt asociați cu un risc crescut de infarct miocardic (RR 3,5 pentru femei și 2,3 pentru bărbați).

Mecanismele, care leagă factorii psihosociali cu cei cardiovasculari, includ: stilul de viață nesănătos (fumatul frecvent, alimentele nesănătoase, activitate fizică redusă) și receptivitatea scăzută la recomandările privind schimbarea stilului de viață sau medicația cardiovasculară. În plus, depresia și/sau stresul cronic sunt asociate cu alterarea funcției autonome în axa hipotalamo-hipofizară și a altor markeri endocrini, care afectează procesele homeostatice și inflamatorii, funcția endotelială și perfuzia miocardului. Riscul sporit la pacienții cu depresie poate fi și o urmare a efectelor adverse ale antidepresivelor triciclice.

Evaluarea factorilor psihosociali la pacienții și la persoanele cu factori de risc cardiovasculari trebuie să fie luată în considerare pentru a fi ulterior utilizată ca modificator de risc în predicția riscului cardiovascular, în special la persoanele cu riscul SCORE în apropiere limitei pragale. Factorii psihosociali contribuie și la identificarea barierelor posibile în schimbarea stilului de viață și în complianța la medicamente.

O evaluare preliminară a factorilor psihosociali se poate face prin colectarea anamnezei. O simplă educație în conformitate cu cerința din țară și/sau un „da" pentru unul sau mai multe elemente indică un risc cardiovascular crescut și ar putea fi aplicat ca un modificator de risc cardiovascular.

5.3. Factorii de risc cardiovascular recent descriși

Biomarkerii CV pot fi clasificați în inflamatorii (de exemplu, proteina C reactivă (PCR) înalt sensibilă, fibrinogenul), trombotici (de exemplu, homocisteina, fosfolipaza A_2 asociată lipoproteinelor), asociați glucozolipidici (de exemplu, apolipoproteine) și organospecifici (de exemplu, renali, cardiaci). În scopul estimării globale a riscurilor cardiovasculare, aceste clasificări nu sunt, în general, relevante. De asemenea, din perspectiva stratificării riscului (adică predicția viitoarelor evenimente CV), întrebarea dacă un biomarker este asociat cauzal de BCV sau poate fi un marker al bolii preclinice este la fel de irelevant.

Printre biomarkerii CV cei mai amplu studiați și discutați este proteina C reactivă-înalt sensibilă. Acest biomarker a demonstrat consecvență în studiile mari prospective ca fiind un factor de risc care integrează multipli factori metabolici, cu grad scăzut de inflamație și cei cu risc relativ ce se apropie de cel al factorilor de risc cardiovasculari clasici. Cu toate acestea, contribuția acestui biomarker la metodele existente de evaluare a riscului cardiovascular este, probabil, mic.

Metaanalizele și comentariile sistematice sugerează că marea majoritate a biomarkerilor hemodinamici și urinari nu au sau au o capacitate limitată de a îmbunătăți clasificarea riscurilor. În orice caz, măsura în care au fost testați pentru capacitatea lor de a contribui la stratificarea riscului variază în mod considerabil, cu dovezi puternice de interferență raportată. Biomarkerii organospecifici pot fi totuși utili pentru a ghida terapia în anumite condiții (de exemplu, albuminuria în hipertensiune arterială sau în diabet zaharat poate prezice o disfuncție renală și poate asigura o intervenție renoprotectivă).

Biomarkerii sunt folosiți ca modificatori de risc, iar un profil nefavorabil de biomarker poate fi asociat cu un risc mai mare, în timp ce un profil favorabil este asociat cu un risc calculat mai mic. Măsura în care biomarkeri influențează riscul calculat este în general necunoscută, însă în literatură aceasta este aproape universal mai mică decât riscul relativ (ajustat), raportat acestor biomarkeri. De

aceea, la acești pacienți, în special cu profil cu risc moderat, sunt justificate doar mici ajustări ale riscului, iar pacienții care în mod cert au un risc ridicat sau scăzut, nu ar trebui să fie reclasificați în funcție de biomarkeri.

Homocisteina

Prima asociere dintre concentrația crescută a homocisteinei (Hcys) serice și ateroscleroza s-a bazat pe studii necroptice la pacienți cu deficit homozigot al unor enzime necesare în metabolismul homocisteinei (e.g. cistation-betasinteta-za, metilentetrahidrofolat reductaza). La pacienții cu aceste deficite, ateroscleroza severă se dezvoltă încă din copilărie și mulți dintre ei prezintă un prim IMA până la vârsta de 20 ani.

Hcys are impact toxic asupra endoteliului, este protrombotică, crește sinteza colagenului și scade disponibilitatea oxidului nitric. În funcție de laborator, hiperhomocisteinemia se definește printr-un nivel al Hcys mai mare de 12-16 μmol/1. Un nivel între 15-100 μmol/1 este considerat moderat crescut, iar peste 100 μmol/1 este sever crescut.

Cauza principală a hiperhomocisteinemiei rămâne a fi cea genetică. Principalele mutații întâlnite în populație sunt cele ale genei MTHFR de tip C677T, respectiv A1298C. Nivelul plasmatic al Hcys poate fi crescut și la pacienții fără defecte genetice ale metabolismului său, cu deficit de folați sau cu metabolism alterat al acidului folie, cu hipotiroidie, insuficiență renală, psoriazis etc.

Acești pacienți au un risc aterosclerotic crescut la nivelul arterelor coronare, periferice și cerebrale. De asemenea, nivelul homocisteinei este un factor de predicție independent al mortalității la pacienții cu boală coronariană dovedită angiografic. Concentrația serică poate fi readusă la normal prin tratament cu acid folic, cu vitaminele B1 și B6.

Lipoproteina (a)

Lipoproteina (a) este o particulă ce conține un ester de colesterol și o apolipoproteină B100, diferind de LDL colesterol prin prezența glicoproteinei apoA, analog de plasminogen. Studiile *in vitro* și *in vivo* au dovedit că favorizează aterogeneza și trombogeneza, reprezentând un FRCV independent moderat.

O metaanaliză incluzând 31 de studii prospective a raportat un risc relativ de 1,5 (95 % CI, 1,3-1,6) la pacienții cu valori al Lip (a) în treimea superioară față de treimea inferioară a distribuției Lip (a) (corespunzând la valori medii în aceste categorii de 50 versus 5 mg/dL). Mai recent, o metaanaliză incluzând 126 634 indivizi a găsit o asociere independentă între Lp (a) și riscul de BCI, dar cu o creștere modestă a riscului – risc relativ de 1,13 (95 % CI, 1,09-1,18) pentru creșteri de 3,5 ori ale valorii Lp(a). Riscul relativ de AVC ischemic a fost de 1,10 (95 % CI, 1,02-1,18). Coexistența unui nivel crescut de LDL, scăzut de HDL sau a HTA, crește suplimentar RCV la pacienții cu nivel crescut de Lip (a).

Factorii proinflamatori

Fiecare leziune caracteristică aterosclerotică reprezintă un anumit stadiu al unui proces inflamator arterial, ceea ce îl îndreptățea pe Russel Ross să scrie în 1999 în primele rânduri ale articolului său „Ateroscleroza este o boală inflamatorie". Acest proces complex de la nivelul vascular poate transforma placa aterosclerotică în placă vulnerabilă și reprezintă răspunsul la factorii de risc tradiționali care favorizează într-un prim timp disfuncția endotelială.

Dovezile clinice legate de acest proces sunt reprezentate de creșterea nivelurilor circulante ale markerilor inflamatori în cadrul bolii vasculare aterosclerotice, cu precădere în condiții de instabilitate (de exemplu, fibrinogen, proteina C reactivă, amiloid seric A41, interleukina-642, inteleukina-1843, TNF-cc, proteina plasmatică asociată sarcinii – PAPP-A44, moleculele de adeziune leucocitară ICAM-1, VCAM, selectine 45 ș.a.). Această teorie este sprijinită și de studii epidemiologice care au demonstrat implicațiile prognostice ale creșterii markerilor inflamatori circulanți, în corelație cu studiile fiziopatologice descrise anterior.

Dintre toți acești posibili markeri inflamatori, cea mai detaliat studiată a fost PCR [46]. Produsă în ficat ca răspuns la interleukina-6, PCR este un reactant de fază acută care a fost inițial considerat mai degrabă un martor „pasiv" al inflamației vasculare. Studiile ultimilor ani au adus dovezi bogate în sprijinul ideii ca PCR joacă de fapt un rol activ în aterogeneză.

În plus față de evenimentele coronariene, *high sensitivity* (hs)-PCR reprezintă și un predictor al afectării cerebrovasculare și al bolii vasculare periferice, precum și al morții subite [53]. A fost dovedită și asocierea dintre sindromul metabolic și creșterea PCR, precum și efectul aditiv ca marker de risc al acestor elemente în prezicerea riscului coronarian și de dezvoltare a diabetului zaharat.

În 2003, *American Heart Association și Center for Diseases Control and Prevention* a publicat o declarație științifică în care subliniază că dintre markerii inflamatori, dovezile actuale sprijină introducerea în practica clinică doar a PCR, și anume a testării de tip hs-PCR, exprimat în mg/l. Categoriile de risc relativ dovedite și nivelul hs-PCR sunt următoarele: mic < 1 mg/dl, mediu 1-3 mg/dl, înalt > 3 mg/dl.

Astfel, în prevenția primară este indicată dozarea la pacienții cu RCV la zece ani între 10-20 %. Nu este necesară dozarea sa la pacienții cu RCV >20 % sau la cei cu boală aterosclerotică demonstrată, unde tratamentul trebuie făcut oricum intensiv, indiferent de nivelul hs-PCR; la risc < 10 % este puțin probabil să existe un risc crescut apreciat prin hs-PCR.

În prevenția secundară la pacienții cu boală coronariană stabilă sau sindroame coronariene acute, hs-PCR poate fi folositor ca marker independent de apre-

ciere a evenimentelor recurente (deces CV, IMA, restenoză după PCI); nu există încă dovezi că intervențiile terapeutice în prevenția secundară cu eficacitate dovedită ar trebui modificate în funcție de nivelul hs-PCR.

Factorii protrombotici

Tromboza joacă un rol central în patogeneza sindroamelor coronariene acute prin procese ce implică atât plachetele, cât și factorii de coagulare. Un factor hemostatic important asociat cu riscul de BCI este fibrinogenul. Astfel, nivelul înalt de fibrinogen este semnificativ asociat cu RCV independent față de profilul lipidic. Alți factori hemostatici corelați cu RCV crescut sunt factorul VII activat, inhibitorul activatorului plasminogenului-1 (PAI-1), activatorul tisular al plasminogenului (tPA), factorul von Willebrand (care reprezintă și un marker de disfuncție endotelială).

Defecte genetice relativ răspândite în populație ce duc la un potențial procoagulant sunt cunoscute sub numele de trombofilii (e.g. mutația factor V Leiden, mutația factorului II – protrombinei G20210A, deficitele de proteina C, S sau antitrombină III).

5.4. Măsurarea preclinică a leziunilor vasculare

Mesaje-cheie:

- Screeningul de rutină și modalitățile imagistice pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare în general nu sunt recomandate în practica clinică.
- Metodele imagistice pot fi considerate ca modificatori de risc cardiovascular în evaluarea riscului, de exemplu, la persoanele cu risc cardiovascular calculat pe baza evaluării factorilor convenționali, de risc major la limita pragului decizional.

Deși majoritatea BCV pot fi explicate prin factori de risc tradiționali, în toate cazurile există o variație substanțială a gradului de ateroscleroză. Astfel, interesul pentru utilizarea tehnicilor imagistice noninvazive pentru îmbunătățirea evaluării riscului cardiovascular a continuat. La persoanele cu riscuri cardiovasculare calculate pe baza factorilor de risc majori, convenționali, în apropierea pragului decizional, unele tehnici imagistice pot fi considerate drept modificatori de risc pentru a îmbunătățirea predicției riscului și pentru luarea deciziilor.

Calcificarea arterelor coronariene

Calcificarea arterelor coronariene se analizează prin intermediul fasciculului de electroni sau a CT-ului din mai multe incidențe. Calcificările indică stadiul subclinic tardiv de ateroscleroză coronariană. Arterele coronariene aterosclerotice nu întotdeauna neapărat indică calcificări. Gradul de calcificare se corelează cu gradul total de formare a plăcii coronariene. Calcificarea arterelor coronarie-

ne nu reprezintă un indicator al (in)stabilității unei plăci aterosclerotice. La pacienții cu sindrom coronarian acut, amploarea calcificării arterelor coronariene este mai pronunțată, decât la cei fără boală coronariană.

Cuantificarea calcificării arterelor coronariene este destul de consecvent notată în toate studiile pe baza scorului Agatston. Valoarea punctajului poate fi crescută și mai mult în cazul în care vârsta și genul sunt luate în considerare în centile. Un scor care arată nivelul calcificării arterelor coronare ≥ 300 unități Agatston sau ≥75 th percentila pentru vârstă, gen și etnie este considerat drept un indicator de risc cardiovascular crescut.

Calcificarea arterelor coronariene a demonstrat o valoare predictivă negativă foarte mare, din moment ce scorul Agatston de la 0 are o valoare predictivă negativă, care aproape 100 % determină o îngustare coronariană semnificativă. Cu toate acestea, studiile au pus sub semnul întrebării valoarea predictivă negativă a calcificării arterei coronariene, deoarece stenoza semnificativă în absența calcificării este posibilă. Multe studii prospective au demonstrat asocierea calcificării arterei coronariene cu boala coronariană, scorul Agatston reprezentând un predictor independent de boală coronariană. Deci, este important că calcificarea arterei coronariene poate îmbunătăți predicția riscului cardiovascular, suplimentar la factori de risc convenționali. Astfel, gradul de calcificare a arterei coronariene poate fi luat în considerard la persoanele cu riscuri calculate SCORE în jurul valorii pragale de 5 % sau de 10 %. Deși studiile recente au demonstrat prezența calcificărilor arterelor coronariene la populația cu risc scăzut, valoarea predictivă adăugată evenimentelor cardiovasculare rămâne a fi demonstrată. Există motive de îngrijorare în ceea ce privește costurile și expunerea la radiații. Pentru scorul de calcificare a arterei coronariene, expunerea la radiații cu tehnici selectate în mod corespunzător este de 1 mSv.

Ultrasonografia carotidelor

Studiile populaționale au arătat legătura dintre severitatea aterosclerozei într-un teritoriu arterial și implicarea în acest proces a altor artere. Prin urmare, depistarea precoce a bolii arteriale la indivizii aparent sănătoși a fost concentrată asupra studiului arterelor periferice și, în special, a arterelor carotide. Evaluarea riscurilor folosind ultrasonografia carotidelor se bazează pe măsurarea grosimii tunicii vasculare medii (IMT) și pe prezența, și caracteristicile plăcilor aterosclerotice. Grosimea tunicii vasculare medii indică nu doar prezența aterosclerozei precoce, dar și a hipertrofiei/hiperplaziei mușchiului neted. Se observă o creștere graduală a riscului cardiovascular o dată cu creșterea grosimii tunicii vasculare medii, iar o valoare de 0,9 mm este considerată anormală.

Riscul accidentului vascular cerebral asociat cu grosimea tunicii vasculare medii este non-liniar, creșterea pericolului de apariție a accidentului vascular

cerebral fiind mult mai rapid în cazul prezenței unei valori mai mici a grosimii tunicii vasculare medii, comparativ cu prezența unei valori mai mare a acesteia. Riscul creșterii grosimii tunicii vasculare medii asociat evenimentelor cardiovasculare este, de asemenea, nonliniar.

Nivelul grosimii tunicii vasculare medii carotidian este un predictor independent al BCV, și pare a fi mai predictiv la femei decât la bărbați. Lipsa standardizării în ceea ce privește definirea și măsurarea grosimii tunicii vasculare medii, variabilitatea ridicată și reproductibilitate scăzută intra-individuală au o mare importanță.

O metaanaliză recentă nu a reușit să demonstreze valoarea adăugată a grosimii tunicii vasculare medii, comparativ cu scorul de risc Framingham în estimarea viitoarelor BCV, chiar și în grupul de risc intermediar. Astfel, investigarea carotidelor la USG pentru determinarea grosimii tunicii vasculare medii cu scopul de a îmbunătăți evaluarea riscurilor nu est e recomandată.

Placa este de obicei definită ca prezența unui îngroșării a peretelui focal, care este cel puțin cu 50% mai mare decât peretele vasului din preajmă, sau ca o regiune focală cu un IMT ≥1,5 mm care proemină în lumen. Plăcile pot fi caracterizate prin număr, dimensiune, iregularitate și ecodensitate (ecolucentă vs. calcificată). Ele sunt legate atât de accidente coronariene, cât și de cele cerebrovasculare, iar plăcile ecolucente (spre deosebire de cele calcificate) cresc numărul accidentelor cerebrovasculare ischemice.

Multe studii efectuate cu scopul estimării BCV accentuează valoarea mai mare a măsurilor care indică aria plăcii și grosimea acesteia decât doar grosimea tunicii vasculare medii. Prin urmare, chiar dacă nu s-au efectuat analizele formale de reevaluare, evaluarea plăcii arterei carotide folosind ultrasonografia poate fi considerată, în unele cazuri, ca fiind un modificator de risc de predicție a riscului cardiovascular.

Rigiditatea arterială

Rigiditatea arterială este măsurată în mod obișnuit folosind fie velocitatea undei pulsatile la aortă (PWV), fie indicele de augmentare arterială. O creștere a rigidității arteriale este de obicei asociată cu leziunea peretelui arterial, întâlnită la pacienții hipertensivi. Deși legătura dintre rigiditatea aortica și BCV este continuă, pragul velocității undei pulsatile la aortă de 12 m/s sugerează o estimare conservatoare a alterării semnificative a funcției aortei la pacienții hipertensivi de vârstă medie.

O metaanaliză a arătat că rigiditatea arterială prezice viitoarea BCV și contribuie la clasificarea riscului, cu toate acestea, valabilitatea acestei concluzii este contrabalansată prin dovada unei prejudecăți substanțiale a publicației. Grupul de lucru a ajuns la concluzia că rigiditatea arterială poate servi drept biomarker

util pentru îmbunătățirea predicției riscului cardiovascular la pacienții care sunt la limita pragului decizional, însă utilizarea sistematică a acesteia pentru îmbunătățirea evaluării riscurilor în populația generală nu este recomandată.

Indicele gleznă-braț

Indicele gleznă-braț este un test ușor de efectuat și de reprodus, utilizat pentru depistarea bolii aterosclerotice asimptomatice. Un indice gleznă-braț < 0,9 % indică ≥ 50 prezența stenozei între aortă și arterele periferice ale piciorului. Datorită sensibilității acceptabile (79%) și specificității (90 %), un indice gleznă-braț < 0,90 este considerat a fi un marker fiabil al bolii arterelor periferice. Atât valoarea indicelui gleznă-braț, cât și istoricul bolii au un rol important în confirmarea bolii arterelor periferice, deoarece 50-89 % din pacienți cu un indice gleznă-braț < 0,9 nu au claudicație tipică, în timp ce 12-27 % din bolnavi > 55 de ani sunt asimptomatici. Indicele gleznă-braț este invers proporțional cu riscul cardiovascular, însă, există controverse în ceea ce privește potențialul său de a reclasifica pacienții în diferite categorii de risc.

Ecocardiografia

În diagnosticarea hipertrofiei ventriculului stâng, ecocardiografia este mai sensibilă decât electrocardiografie și cuantifică cu precizie masa și formele geometrice ale ventriculului stâng. Anomaliile cardiace detectate prin ecocardiografie au o putere de predicție adițională. Având în vedere lipsa dovezilor convingătoare privind faptul că ecocardiografia contribuie la îmbunătățirea reevaluării riscului cardiovascular și din cauza provocărilor logistice în efectuarea acesteia, acest instrument de formare a imaginii nu este recomandat pentru îmbunătățirea predicției riscului cardiovascular.

Scoruri de risc cardiovascular

Estimarea efectului combinat al FRCV asupra morbidității și a mortalității cardiovasculare implică utilizarea unor scoruri de risc, în care factorii de risc majori să fie incluși pe baza ponderii lor prognostice. S-au publicat mai multe astfel de scoruri de risc cardiovascular bazate pe studii populaționale mari (e.g. scorul Framingham), adaptate unor regiuni geografice specifice (e.g. scorul SCORE). Aceste scoruri utilizează vârsta, genul, statutul de fumător, colesterolul total și tensiunea arterială pentru estimarea riscului coronarian pe o perioadă de zece ani.

a) *Scorul Framingham*

Scorul Framingham se calculează pe baza unor ecuații ce iau în calcul genul, vârsta, colesterolul total, nivelul de HDL colesterol, statutul de fumător și TA sistolică, atribuind un număr de puncte în funcție de prezența și magnitudinea fiecărui factor. O formă mai simplă de utilizat în practica curentă este derivată din acest scor sub forma unei hărți a riscului coronarian (*Coronary Risk Charff*).

Pentru evaluarea riscului de morbiditate și de mortalitate CV, scorul a stabilit limite arbitrare de <10 % pentru riscul scăzut, 10-20 % pentru riscul intermediar și >20 % pentru riscul crescut, ce implică intervenția farmacologică.

b) *Scorul Score*

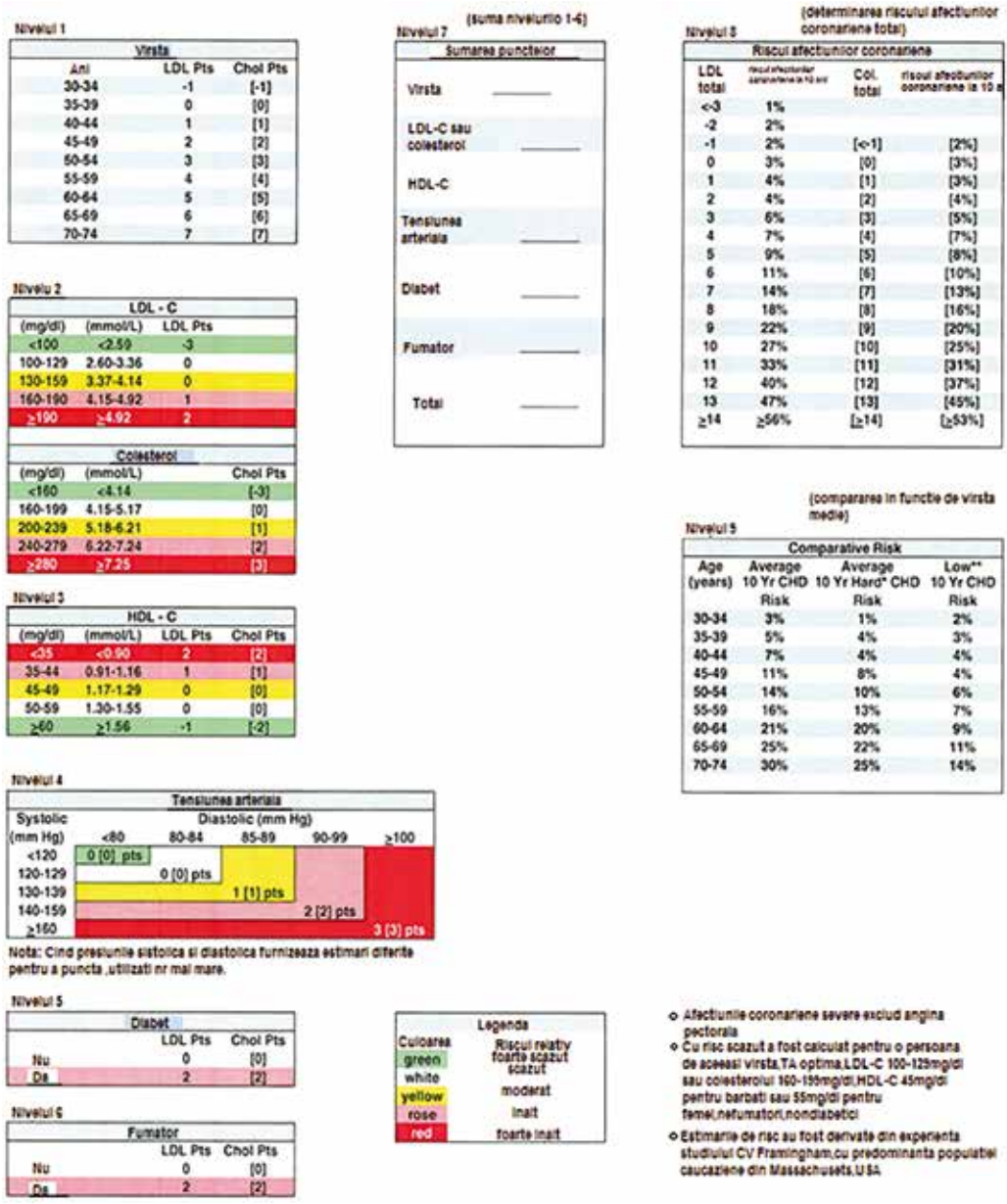
Scorul prognostic SCORE are ca avantaj faptul că este derivat din studii de cohortă europene ce au inclus peste 200 000 de indivizi; el poate fi calculat cu ajutorul unui computer pus la dispoziție de Societatea Europeană de Cardiologie la www.heartscore.org.

Spre deosebire de scorul Framingham, Scorul SCORE:

– se raportează la mortalitatea CV și nu la evenimentele CV totale
– sunt luate în considerare și decesele prin ateroscleroză în teritorii noncoronariene (AVC)
– scorul este adaptat vârstelor medii, la care modificarea riscului cu vârsta este mai abruptă
– există scoruri separate pentru țări europene cu risc înalt, respectiv cu risc scăzut, acolo unde au existat date complete despre mortalitate
– scorul este implementat pentru pacienții fără boală vasculară cunoscută de până la vârsta de 65 de ani

Pacienții cu boală vasculară aterosclerotică au deja un risc crescut cardiovascular și trebuie tratați intensiv conform bolii de bază.

Se propune ameliorarea capacității predictive a hărții SCORE prin luarea în calcul și a markerilor de afectare subclinică de organ (ca prezența plăcilor aterosclerotice la nivelul arterelor carotide, velocitatea undei pulsului, creșterea indexului de masă VS).



Nivelul 1

Varsta		
Ani	LDL Pts	Chol Pts
30-34	-1	[-1]
35-39	0	[0]
40-44	1	[1]
45-49	2	[2]
50-54	3	[3]
55-59	4	[4]
60-64	5	[5]
65-69	6	[6]
70-74	7	[7]

Nivelul 2

LDL - C		
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts
<100	<2.59	-3
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-190	4.15-4.92	1
≥190	≥4.92	2

Colesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts
<160	<4.14	[-3]
160-199	4.15-5.17	[0]
200-239	5.18-6.21	[1]
240-279	6.22-7.24	[2]
≥280	≥7.25	[3]

Nivelul 3

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
≥60	≥1.56	-1	[-2]

Nivelul 4

Tensiunea arteriala				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg) <80	80-84	85-89	90-99	≥100
<120	0 [0] pts				
120-129		0 [0] pts			
130-139			1 [1] pts		
140-159				2 [2] pts	
≥160					3 [3] pts

Nota: Cind presiunile sistolica si diastolica furnizeaza estimari diferite pentru a puncta ,utilizati nr mai mare.

Nivelul 5

Diabet		
	LDL Pts	Chol Pts
Nu	0	[0]
Da	2	[2]

Nivelul 6

Fumator		
	LDL Pts	Chol Pts
Nu	0	[0]
Da	2	[2]

Nivelul 7 (suma nivelurilo 1-6)

Sumarea punctelor	
Virsta	
LDL-C sau colesterol	
HDL-C	
Tensiunea arteriala	
Diabet	
Fumator	
Total	

Legenda	
Culoarea	Riscul relativ
green	foarte scazut scazut
white	moderat
yellow	inalt
rose	foarte inalt
red	

Nivelul 8 (determinarea riscului afectiunilor coronariene totale)

Riscul afectiunilor coronariene			
LDL total	Riscul afectiunilor coronariene la 10 ani	Col. total	Riscul afectiunilor coronariene la 10 a
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	[<-1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[5%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[8%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[13%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[45%]
≥14	≥56%	[≥14]	[≥53%]

Nivelul 9 (comparare in functie de virsta medie)

Comparative Risk			
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	1%	2%
35-39	5%	4%	3%
40-44	7%	4%	4%
45-49	11%	8%	4%
50-54	14%	10%	6%
55-59	16%	13%	7%
60-64	21%	20%	9%
65-69	25%	22%	11%
70-74	30%	25%	14%

- Afectiunile coronariene severe exclud angina pectorala
- Cu risc scazut a fost calculat pentru o persoana de aceeasi virsta,TA optima,LDL-C 100-129mg/dl sau colesterolul 160-199mg/dl,HDL-C 45mg/dl pentru barbati sau 55mg/dl pentru femei,nefumatori,nondiabetici
- Estimarile de risc au fost derivate din experienta studiului CV Framingham,cu predominanta populatiei caucaziene din Massachusets,U.S.A.

Figura 5.3. Cuantificarea riscului

Riscul cardiovascular pentru zece ani

Sunt disponibile multiple sisteme pentru evaluarea riscului CV la indivizii aparent sănătoși. În practică, estimarea riscului CV se efectuează după mai multe sisteme concomitent (Framingham, SCORE, ASSIGN, Q-Risk, PROCAM, CUORE). În practică, majoritatea sistemelor de estimare a riscului se execută simultan când populația supusă testării este comparabilă cu populația de la care derivă sistemele de evaluare a factorilor de risc. Din 2003, ghidurile europene de prevenție a BCV în clinica practică, recomandă utilizarea sistemului SCORE, deoarece este bazat pe date de cohorta europeană.

Funcțiile riscului SCORE au fost validate și în alte țări. În tabelul 5.8 sunt enumerate avantajele diagramei SCORE. Sistemul SCORE estimează riscul primului eveniment aterosclerotic pentru o perioadă de zece ani.

Codurile bolilor, care în concluzie pot fi numite aterosclerotice, sunt incluse în clasificarea internațională a bolilor (*All International Classification of Diseases*). Acestea sunt: boala arterelor coronariene, accidentul vascular cerebral și anevrismul aortei abdominale.

Tradițional, mai multe sisteme estimau doar anevrismul de aortă abdominală, totuși mai recent un număr de estimări sistemice s-au redirecționat spre evaluarea tuturor riscurilor BCV. Dacă avem de comparat mortalitatea prin BCV cu mortalitatea în total, este un dezechilibru, fiindcă cea totală prevalează, iar cea prin BCV nu este atât de populară. Rata evenimentelor nonfatale sunt dependente de definițiile și de metodele care le-au constatat.

Tabelul 5.8. Avantaje și limitări în utilizarea diagramelor de risc SCORE

Avantaje
- Intuitiv, ușor de utilizat.
- Stabilește un limbaj comun pentru profesioniștii din domeniul sănătății.
- Permite o evaluare mai obiectivă a riscului
- Ia în considerare natura multifactorială a BCV
- Permite flexibilitate în gestionare; în cazul în care un nivel ideal de factor de risc nu poate fi atins, riscul total poate fi în continuare redus prin reducerea altor factori de risc
- Se ocupă cu problema unui risc absolut scăzut în rândul tinerilor cu factori de risc multipli: diagrama de risc relativ ajută pentru a ilustra modul în care o persoană tânără, cu un risc absolut scăzut poate fi la un risc relativ ridicat, calcularea „vârsta riscului" unui individ, de asemenea poate fi utilizată în această situație.
Limitări
- Estimările riscului cauzelor CV-fatale, dar nu totale (fatale + neletale), subliniate în text.
- Adaptat pentru a se potrivi diferitor populații europene, dar nu și diferitor grupuri etnice din cadrul acestor populații. Limitat la factorii determinanți majori de risc.

Persoane cu risc mic până la moderat (calculat după diagrama SCORE <5 %): ar trebui să li se ofere sfaturi pentru stilul de viață pentru a menține statutul de risc de la scăzut până la moderat.

Persoane cu risc înalt (calculat după diagrama SCORE ≥ 5 % și <10%): include modificarea intensă a stilului de viață și pot fi candidați pentru tratamentul medicamentos.

Persoane cu risc foarte înalt (calculat după diagrama SCORE ≥10%): frecvent este necesar tratamentul medicamentos. La persoanele > 60 de ani, aceste niveluri prag ar trebui să fie interpretate mai îngăduitor, deoarece riscul specific vârstei lor este în mod normal în jurul acestor niveluri, chiar și atunci când alte niveluri ale factorului de risc CV sunt „normale". În special, ar trebui să fie evitată inițierea necritică a tratamentelor medicamentoase a tuturor celor vârstnici cu riscuri mai mari decât pragul de 10 %.

Folosirea graficelor de risc presupune cunoașterea următoarelor aspecte:

- Diagramele ajută la estimarea riscului, dar trebuie să fie interpretate prin prisma cunoștințelor și experienței medicului, și având în vedere factorii care pot modifica riscul calculat.
- Riscurile relative pot fi înalte la persoanele tinere, chiar dacă riscurile absolute pentru următorii zece ani sunt mici, deoarece cazurile au loc de obicei mai târziu în viață. Diagrama de risc relativ sau estimarea vârstei de risc pot fi de ajutor în identificarea și în consilierea acestor persoane.
- Riscul mai mic la femei se explică prin faptul că riscul este amânat cu zece ani, riscul unei femei în vârstă de 60 de ani este similar cu cel al unui bărbat de 50 de ani. În cele din urma, mai multe femei decât bărbați mor de BCV.
- Diagramele pot fi folosite pentru a oferi indicații referitoare la efectele de reducere a factorilor de risc, având în vedere faptul că va exista un decalaj de timp înainte de a reduce riscul și că rezultatele studiilor clinice randomizate obțin estimări mai bune ale beneficiilor intervențiilor. Cei care se opresc din fumat reduc în jumătate riscul lor.

Este de reținut că în România se aplică scorul pentru țări cu risc cardiovascular crescut (Figura 5.4). Față de scorul Framingham, un prag de 20 % de risc de morbiditate și de mortalitate CV corespunde cu un prag de 5 % de mortalitate cardiovasculară în scorul SCORE.

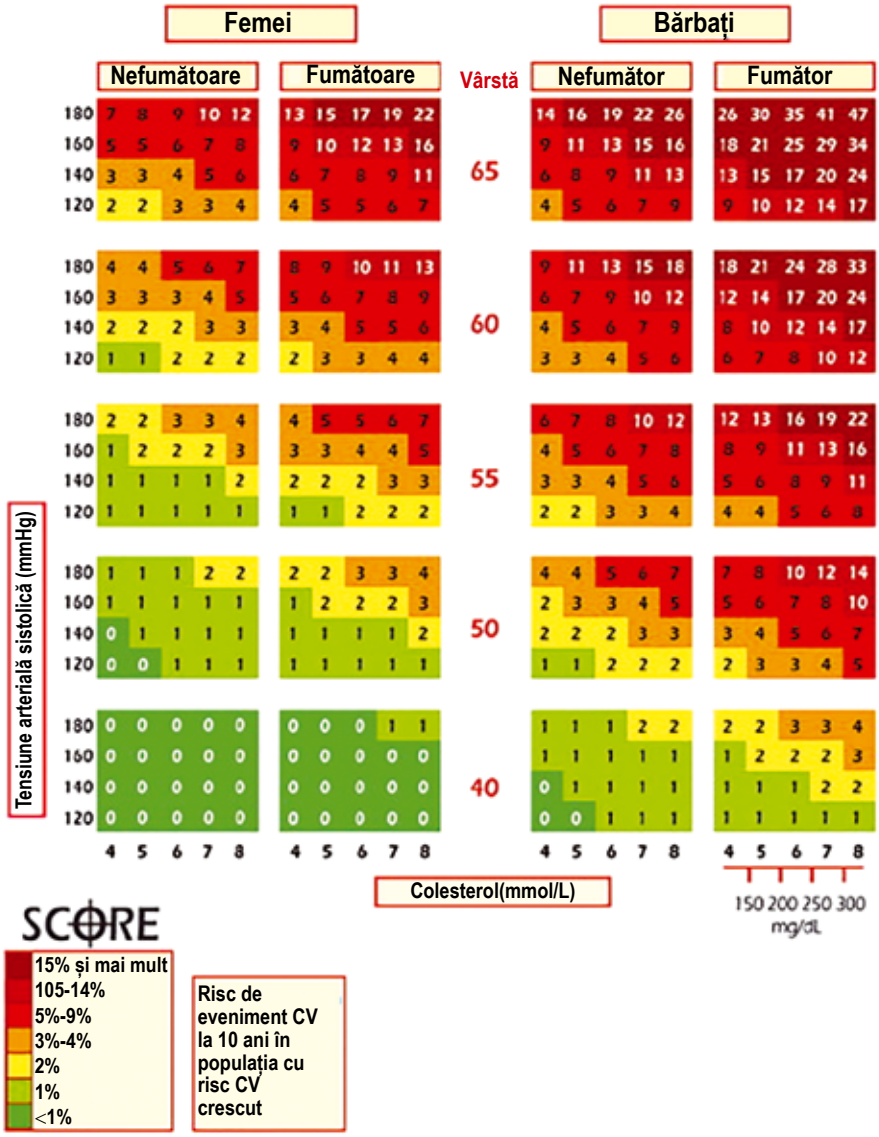


Figura 5.4. SCORE chart: Risc de eveniment CV la zece ani în populația cu risc CV crescut

Astfel, pacienții cu risc de deces CV peste 5 % conform acestui scor sunt considerați la risc crescut și necesită urmărire și tratament intensiv adaptat factorilor de risc prezenți. Persoanele cu risc scăzut vor primi sfaturi referitor la stilul de viață astfel încât să mențină nivelul de risc scăzut.

Datele SCORE indică că riscul accidentelor CV totale este aproximativ de grei ori mai mare decât riscul de BCV la bărbaț. De aceea, riscul total de BCV în diagrama SCORE de 5 % se descifrează ca risc fatal + nonfatal CV de 15 %; la femei se multiplică cu patru, și mai puțin de trei la persoanele în vârsta la care primul eveniment pare fatal.

Scările, ce declanșează anumite intervenții, sunt problematic de definit, iar deciziile, ce țin de inițierea oricărui tratament, trebuie să fie bazate pe preferințele pacientului. O problemă particulară se referă la tinerii cu un nivel înalt de factori de risc, unde un risc absolut scăzut ascunde un risc relativ foarte înalt, fiind necesare modificări ale modului de viață intens. În acest caz trebuie utilizate diagramele „de risc relativ" sau „vârsta de risc" sau „riscuri în decursul vieții". Scopul lor este de a comunica că schimbarea modului de viață poate reduce substanțial riscul relativ, la fel și scăderea factorilor ce survin cu vârsta.

Altă problemă se referă la persoanele în vârstă. La unele categorii de vârstă, în mare majoritate la bărbați, riscurile estimate de moarte CV depășesc nivelul de 5-10 %, bazat pe vârstă și gen, chiar dacă alți factori de risc sunt scăzuți.

Rolul HDL-C în estimarea riscului a fost sistematic reexaminat folosind datele diagramei SCORE. Acesta are un efect moderat, dar folositor în redefinirea estimării riscului. Evaluarea HDL-C este importantă doar pentru limitele de sus pentru modificarea intensivă a riscului de 5 %, unde o mulțime de indicații spre normalizarea nivelului vor fi recomandate, dacă HDL-C este la nivel inferior.

Diagrama SCORE care conține ilustrarea HDL-C este adesea utilizată. Versiunea electronică SCORE a fost modificată pentru a introduce HDL-C în date, pentru o evaluare mai precisă.

Rolul trigliceridelor plasmatice ca un predictor de BCV a fost discutat mulți ani la rând. Trigliceridele în repaus relevă riscul în analizele univariabile, dar efectul lor este atenuat prin administrarea pentru alți factori. De exemplu HDL-C, impactul factorilor de risc adițional masei corporale, istoricul familial și markerii de risc noi în raport cu diagonalele pe hârtie sunt un pic mai dificil de determinat. Aceasta ar fi stresant, căci cu toate că alți factori de risc au fost identificați, contribuția lor este foarte modestă atât la estimarea riscului CV, cât și la reclasificarea individuală la altă clasă de risc.

Diagonalele de risc SCORE sunt arătate incluzând secția cu riscuri relative, cu instrucțiunile de folosire. Figurile atașate demonstrează riscul relativ, nu absolut. Prin urmare, o persoană clasată în caseta din dreapta sus, cu multipli factori de risc, are un risc de 12 ori mai mare decât persoana din stânga de jos, cu nivelul factorilor de risc în normă. Această precizare poate fi de ajutor în indicațiile ce țin de modul de viață pentru o persoană tânără cu un risc absolut mic, dar relativ înalt.

Estimarea riscului la persoanele aparent sănătoase

Algoritmul SCORE actualizat – SCORE 2, estimează riscul de evenimente CV fatale și non-fatale (infarct miocardic, accident vascular cerebral) la zece ani la persoane aparent sănătoase cu vârstă între 40 și 69 de ani cu factori de risc netratați sau care au fost stabili pentru mai mulți ani. Algoritmul SCORE2-OP estimează riscul apariției evenimentelor CV fatale și nonfatale la cinci și la zece ani (infarct miocardic, accident vascular cerebral), ajustat la riscurile concurente la persoane aparent sănătoase ≥70 de ani. Există patru variante ale SCORE2 și SCORE2-OP, adaptate riscului cardiovascular al diferitor țări (scăzut, moderat, înalt și foarte înalt). Graficele SCORE2 nu se aplică pacienților cu BCV documentată sau cu alți factori de risc înalți cum ar fi DZ, HF sau alte afecțiuni rare sau genetice ale lipidelor sau TA, BCR sau femeilor însărcinate.

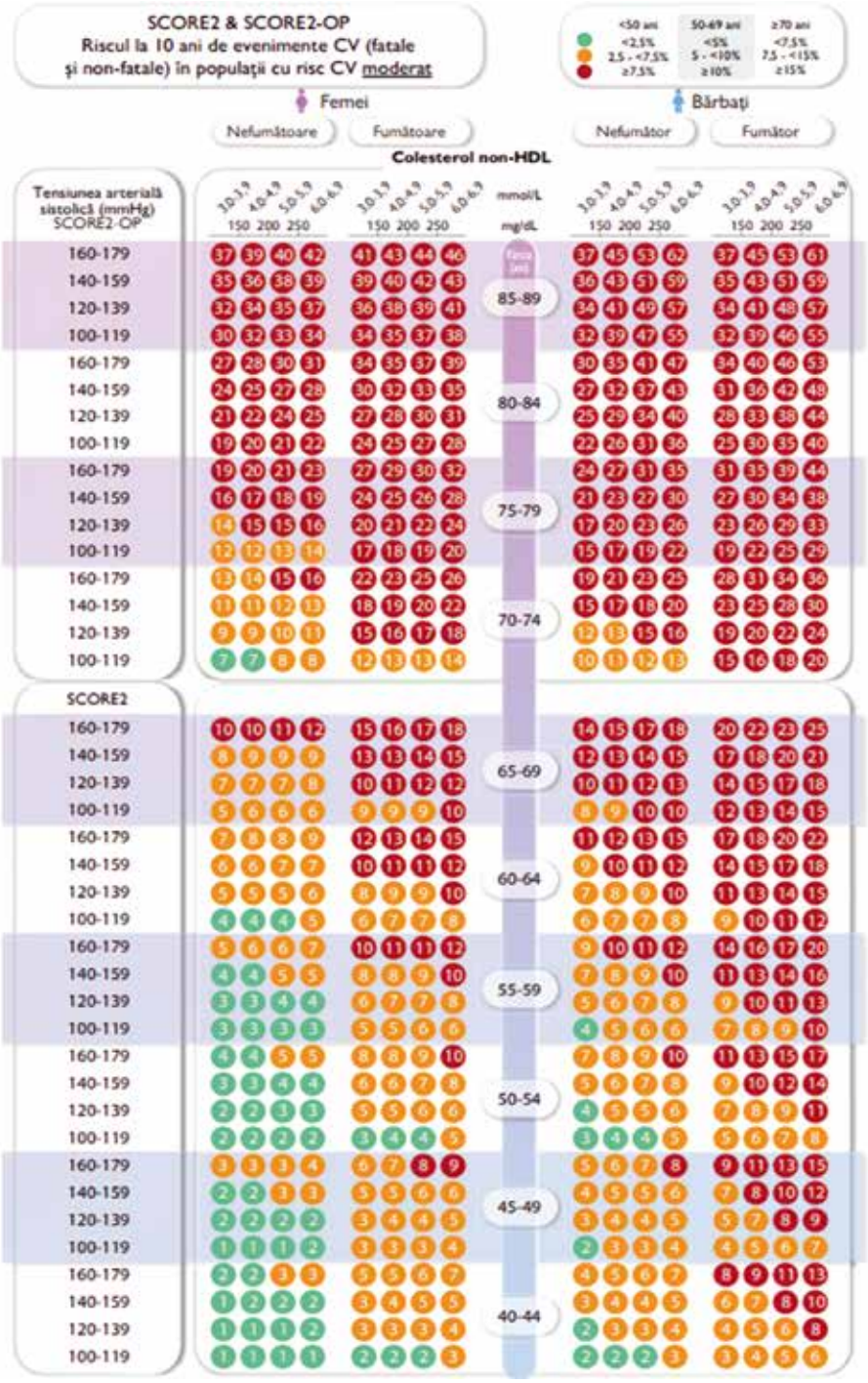


Figura 5.5. SCORE CHART: risc de evenimente CV la 10 ani în populația cu risc CV moderat

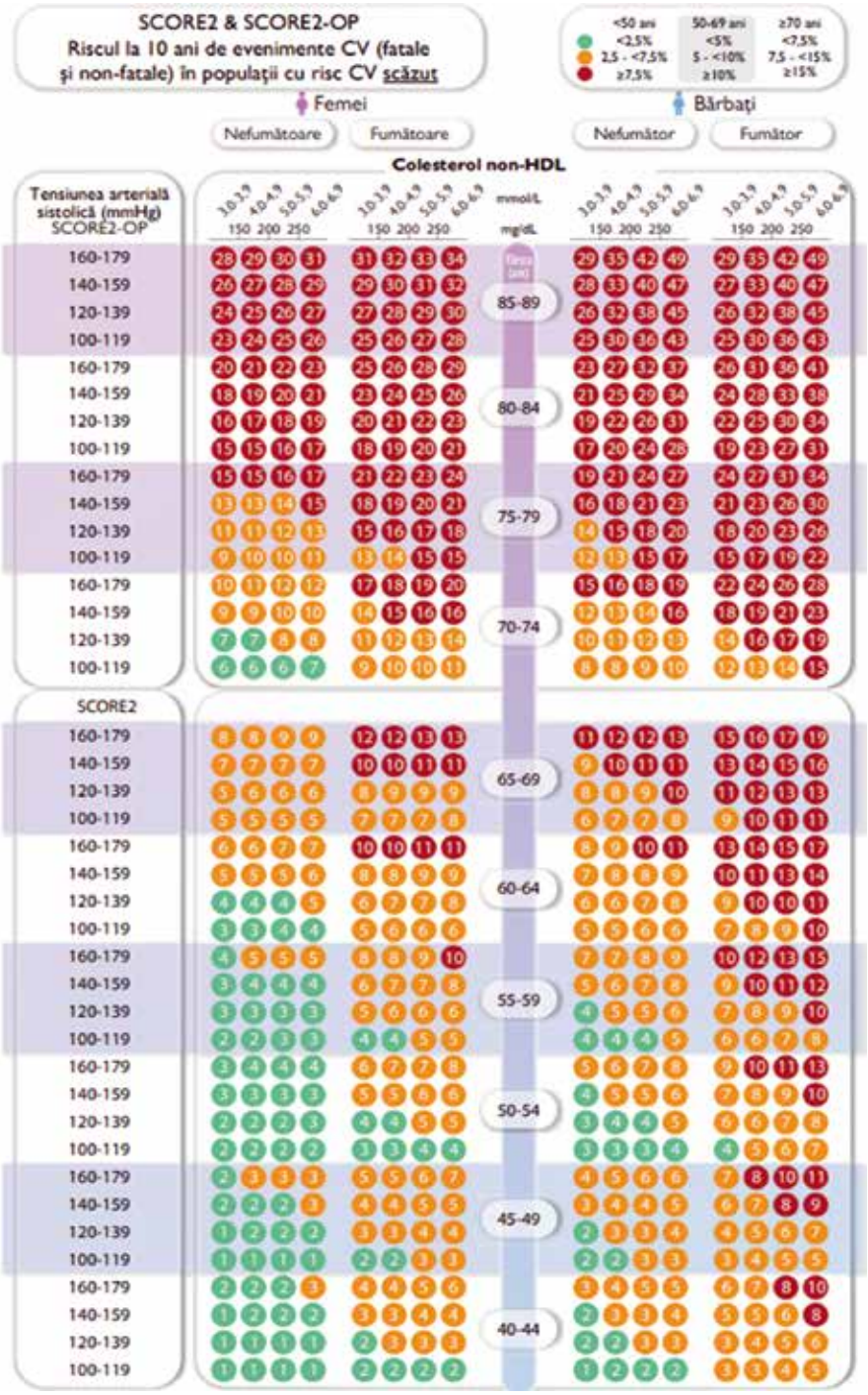


Figura 5.6. SCORE2 și SCORE2-OP

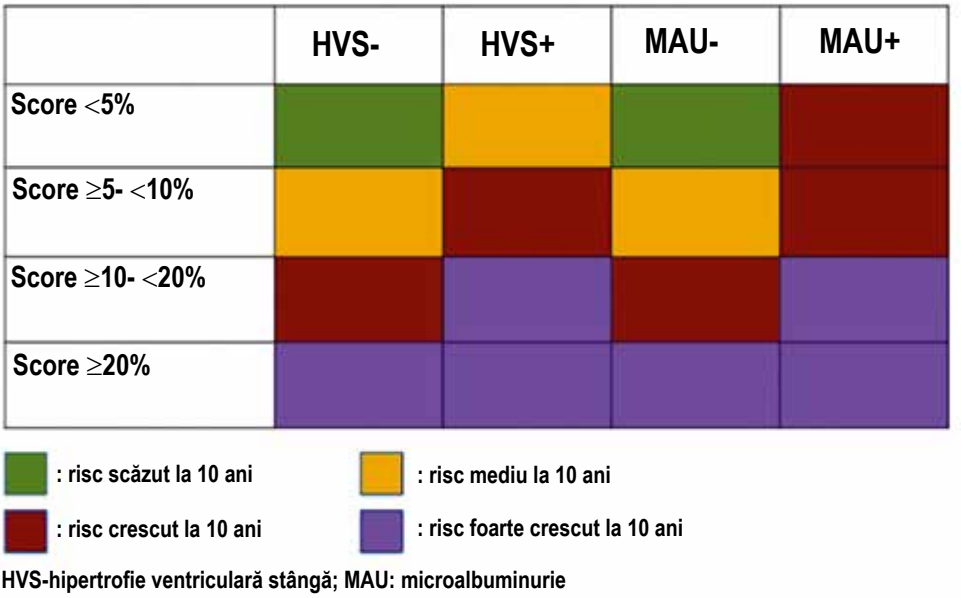
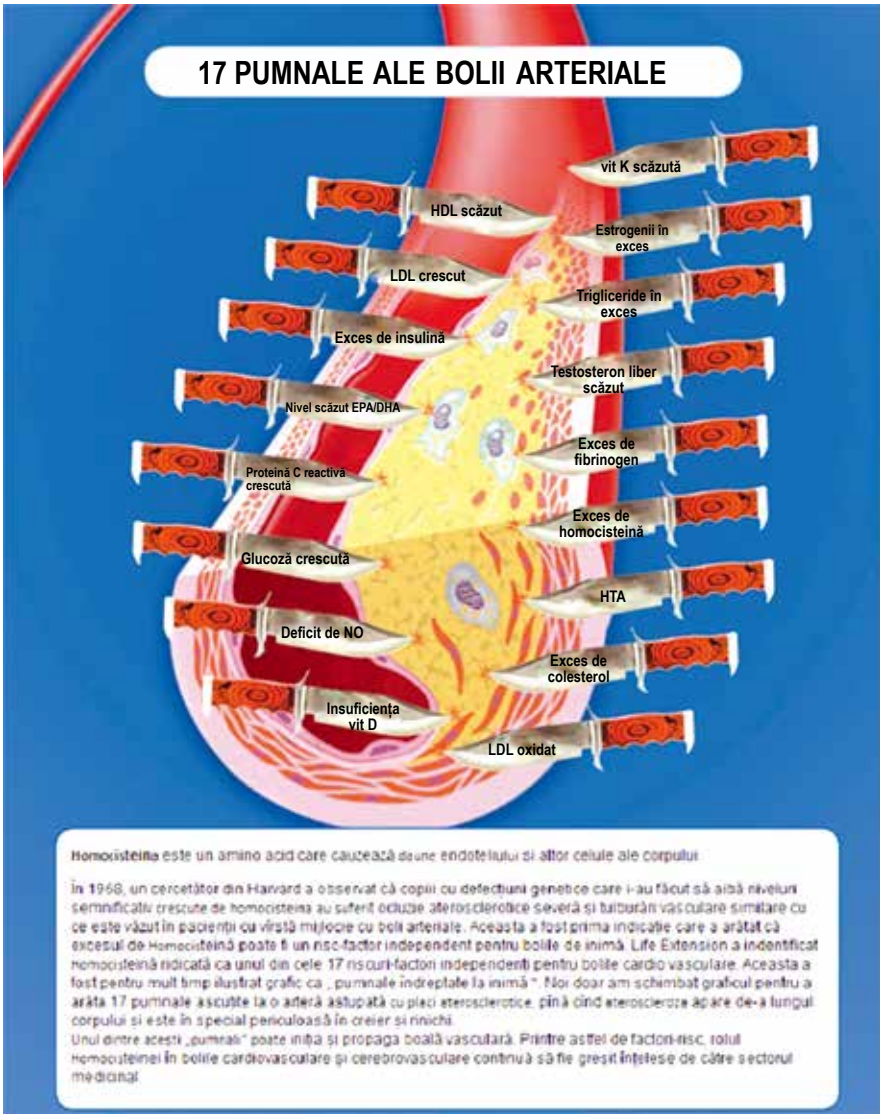


Figura 5.7. Evaluarea riscului cardiovascular în prezența leziunilor subclinice de organ

Exemplu: Tabel pentru a determina nivelul riscului

Probabilitatea	Consecința				
	1 nesemnificativ	2 mic	3 moderat	4 mare	5 catastrofic
A. foarte probabil	mediu	crescut	crescut	extrem	extrem
B. probabil	mediu	mediu	crescut	crescut	extrem
C. moderat	scăzut	mediu	crescut	crescut	crescut
D. improbabil	scăzut	scăzut	mediu	mediu	crescut
E. rar	scăzut	scăzut	mediu	mediu	crescut

Figura 5.8. Metode de estimare a riscului – 5×5


17 PUMNALE ALE BOLII ARTERIALE
vit K scăzută
HDL scăzut
Estrogenii în exces
LDL crescut
Trigliceride în exces
Exces de insulină
Testosteron liber scăzut
Nivel scăzut EPA/DHA
Exces de fibrinogen
Proteină C reactivă crescută
Exces de homocisteină
Glucoză crescută
HTA
Deficit de NO
Exces de colesterol
Insuficiența vit D
LDL oxidat
Homocisteina este un amino acid care cauzează daune endoteliului și altor celule ale corpului
În 1968, un cercetător din Harvard a observat că copii cu defecțiuni genetice care i-au făcut să aibă niveluri semnificativ crescute de homocisteina au suferit oclude ateroscleroticе severă și tulburări vasculare similare cu ce este văzut în pacienți cu vîrstă mijlocie cu boli arteriale. Aceasta a fost prima indicație care a arătat că excesul de Homocisteină poate fi un risc-factor independent pentru bolile de inimă. Life Extension a identificat homocisteină ridicată ca unul din cele 17 riscuri-factori independenți pentru bolile cardio vasculare. Aceasta a fost pentru mult timp ilustrat grafic ca „ pumnale îndreptate la inimă ". Noi doar am schimbat graficul pentru a arăta 17 pumnale ascuțite la o arteră astupată cu pleci ateroscleroticе, pînă cînd ateroscleroza apare de-a lungul corpului și este în special periculoasă în creier și rinichi.
Unul dintre acești „pumnali" poate iniția și propaga boală vasculară. Printre astfel de factori-risc, rolul Homocisteinei în bolile cardiovasculare și cerebrovasculare continuă să fie greșit înțelese de către sectorul medicinal

Matricea de evaluare a riscului				
Severitate / Probabilitate	Catastrofic (1)	Critic (2)	Marginal (3)	Neglijabil (4)
Frecvent (A)	Înalt	Înalt	Serios	Mediu
Probabil (B)	Înalt	Înalt	Serios	Mediu
Ocazional (C)	Înalt	Serios	Mediu	Scăzut
Izolat (D)	Serios	Mediu	Mediu	Scăzut
Improbabil (E)	Mediu	Mediu	Mediu	Scăzut
Exclus (F)	Exclus			

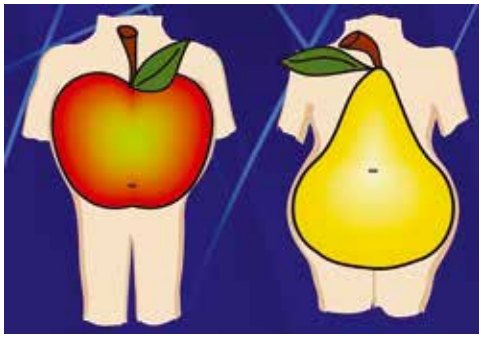
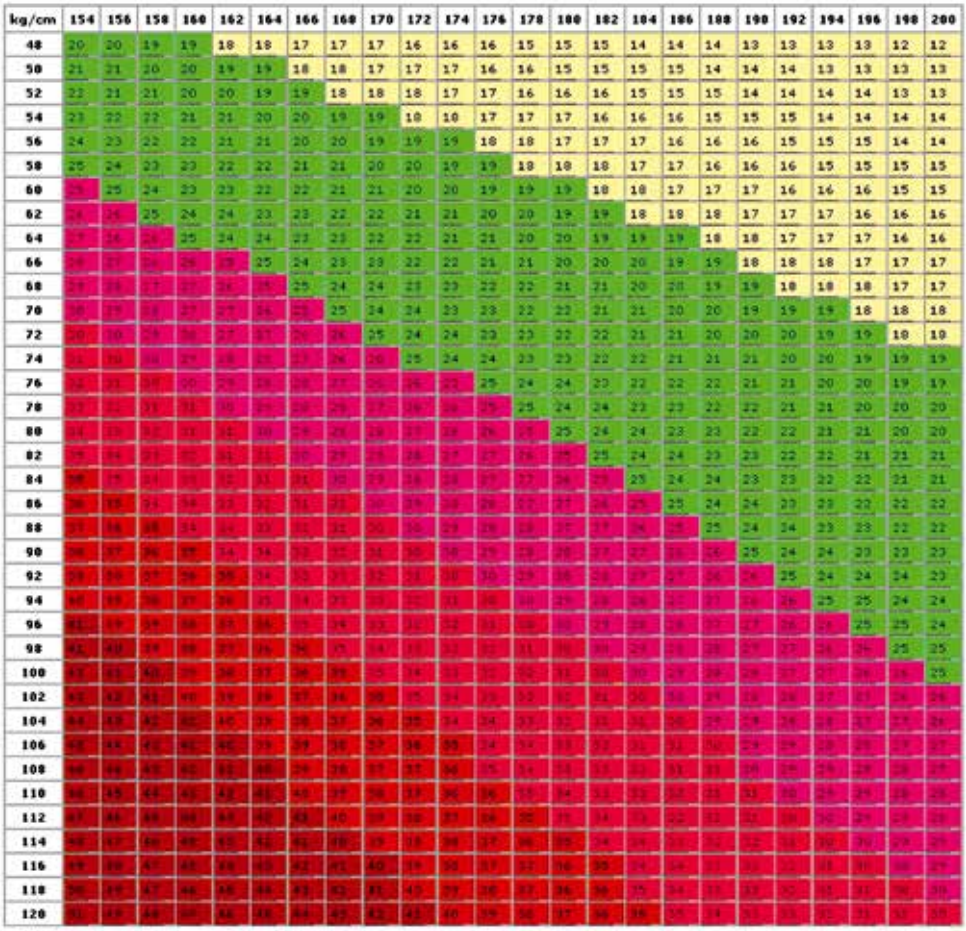


Figura 5.9. Matricea de evaluare a riscului CV



kg/cm	154	156	158	160	162	164	166	168	170	172	174	176	178	180	182	184	186	188	190	192	194	196	198	200
48	20	20	19	19	18	18	17	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	13	13	13	13	12	12
50	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	17	16	16	15	15	15	15	14	14	14	13	13	13	13
52	22	21	21	20	20	19	19	18	18	18	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13
54	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14
56	24	23	22	22	21	21	20	20	19	19	19	18	18	17	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14
58	25	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	18	17	17	16	16	16	15	15	15	15
60	25	25	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	19	18	18	17	17	17	16	16	16	15	15
62	26	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	18	17	17	17	16	16	16
64	27	26	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	19	18	18	17	17	17	16	16
66	28	27	26	26	25	25	24	23	23	22	22	21	21	20	20	20	19	19	18	18	18	17	17	17
68	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	18	17	17
70	30	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	19	18	18	18
72	30	30	29	28	27	27	26	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	20	19	19	18	18
74	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	24	24	23	23	22	22	21	21	21	20	20	19	19	19
76	32	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	25	24	24	23	22	22	22	21	21	20	20	19	19
78	33	32	31	31	30	29	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20	20
80	34	33	32	31	31	30	29	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	20	20
82	35	34	33	32	31	31	30	29	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21	21
84	36	35	34	33	32	32	31	30	29	29	28	27	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	21	21
86	36	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28	28	27	26	25	25	24	24	23	23	22	22	22
88	37	36	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28	28	27	26	26	25	24	24	23	23	22	22
90	38	37	36	36	35	34	34	33	32	31	30	30	29	29	28	27	27	26	26	25	24	24	23	23
92	39	38	37	36	36	35	34	34	33	32	31	31	30	29	29	28	27	27	26	26	25	24	24	24
94	40	39	38	37	37	36	35	34	34	33	32	32	31	30	29	29	28	28	27	27	26	25	25	24
96	41	40	39	38	38	37	36	35	35	34	33	32	32	31	30	29	29	28	28	27	27	26	25	25
98	42	41	40	39	39	38	37	36	35	35	34	33	32	32	31	30	29	29	28	28	27	27	26	25
100	43	42	41	40	39	39	38	37	36	35	35	34	33	32	32	31	30	29	29	28	28	27	27	26
102	43	43	42	41	40	40	39	38	37	36	36	35	34	33	32	32	31	30	30	29	28	28	27	27
104	44	43	43	42	41	40	40	39	38	37	36	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28	28	27
106	45	44	43	43	42	41	41	40	39	38	37	37	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28	28
108	46	45	44	44	43	42	41	41	40	39	38	37	37	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29	28
110	47	46	45	45	44	43	42	42	41	40	39	38	37	37	36	35	34	33	33	32	31	30	30	29
112	48	47	46	46	45	44	43	43	42	41	40	39	38	38	37	36	35	34	34	33	32	31	30	30
114	49	48	47	47	46	45	44	44	43	42	41	40	39	39	38	37	36	35	34	34	33	32	31	30
116	50	49	48	48	47	46	45	45	44	43	42	41	40	39	39	38	37	36	35	34	34	33	32	31
118	50	50	49	48	48	47	46	46	45	44	43	42	41	40	39	39	38	37	36	35	34	34	33	32
120	51	50	50	49	49	48	47	47	46	45	44	43	42	41	40	40	39	38	37	36	35	34	34	33

Figura 5.10. Risc de deces sau IM la 5 luni după angina pectorală instabilă/SCA confirmat prin creșterea Troponinei și testul Treadmill înainte de externare

Risc de deces sau IM la 5 luni dupa angina pectorala instabila/ SCA confirmat prin cresterea Troponinei si testul Treadmill inainte de externare

		Risc de deces sau IM la 5 luni		
ECG de efort				
Categoria de risc dupa ECG	Rezultat	>0.2mg/l	0.2-0.06mg/l	<0.06mg/l
Risc mare	Volumul de lucru maxim redus(mai putin decit Bruce II,<=3min),si subdenivelare ST>=0.1mv in >=3derivatii	34%	19%	22%
Risc mediu	Poate fi atins un volum de lucru maxim redus,sau subdenivelare ST>=0.1mv in >=3derivatii	16%	9%	7%
Risc scazut	Volumul de lucru maxim redus depasit, si fara subdenivelare ST>=0.1mv in >=3 derivatii	5%	7%	1%
?	Incapabil de a efectua ECG de efort	27%	16%	3%

Nota:Intervalele de incredere pentru riscul de deces sau IM se pot largi, in care pot fi suprapuse mai multe categorii.Mai mult de atit, resultatele Troponinelor si a testului ECG de efort sunt variabile continue mai degraba decit categorice,si trebuie interpretate corespunzator.Astfel aceste categorii trebuie interpretate ca indicind gradul general de risc cardiac, mai degraba decit o cifra exacta.

Referinte:

Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L and the FRISC Study Group. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and predischarge exercise tests. Eur Heart J 1997; 18: 762-70.

Guidelines for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. Heart 2000;85:133-142

5.5. Prevenția bolilor cardiovasculare

Definiție și corelații

Prevenția bolilor cardiovasculare (BCV) este definită ca un set de acțiuni coordonate, la nivel public și individual, cu scopul de a elimina sau minimaliza impactul BCV și a afecțiunilor asociate. BCV continuă să rămână una din principalele cauze de morbiditate și de mortalitate, necătând la îmbunătățirea rezultatelor. Mortalitatea prin boală coronariană corelată cu vârsta a scăzut din anul 1980, în special în zonele cu venituri mari. La moment, rata cazurilor de boală coronariană a scăzut în jumătate în comparație cu anii 1980 în multe țări din Europa, datorită măsurilor preventive cum ar fi succesul obținut în combaterea fumatului. Oricum, inegalitatea între țări persistă și mulți factori de risc, în particular obezitatea și diabetul zaharat (DZ), au crescut substanțial. Dacă prevenția ar fi aplicată după instrucțiuni, aceasta ar reduce marcant prevalența BCV. Prin urmare, nu doar prevalența factorilor de risc reprezintă un lucru îngrijorător, dar și implementarea prea lentă a măsurilor de prevenție.

Prevenția ar trebui transmisă populației generale prin promovarea unui stil sănătos de viață și la nivel individual, în special subiecților din categoriile de risc moderat până la risc crescut de BCV sau pacienților care deja au fost diagnosticați cu BCV, prin combaterea stilului nesănătos de viață (de ex., dieta necorespunzătoare, sedentarismul, fumatul) și prin optimizarea factorilor de risc. Prevenția este efectivă atunci când excluderea deprinderilor nocive ar face posibilă prevenția a cel puțin 80 % din cazuri de BCV și chiar 40 % din cazurile de cancer.

Optimizarea stilului de viață

Activitatea fizică scade riscul de apariție a multor consecințe negative asupra sănătății și a factorilor de risc la toate categoriile de vârstă și la ambele genuri. Există o relație invers proporțională între activitatea fizică moderată până la intensă și mortalitatea de orice cauză, morbiditatea CV și mortalitatea prin BCV, precum și incidența DZ de tip 2. Scăderea riscului se menține în cazul oricărui volum de activitate fizică efectuată; curba declinului riscului este cea mai abruptă pentru indivizii cel mai puțin activi.

Activitatea fizică ar trebui evaluată și prescrisă individualizat din punct de vedere al frecvenței, intensității, timpului (durată), tipului și progresiei. Intervențiile, care cresc nivelul de activitate fizică și reduc comportamentul sedentar, includ intervențiile bazate pe teorii comportamentale precum stabilirea unui obiectiv, reevaluarea obiectivelor, automonitorizare și feedbackul. Cea mai importantă este încurajarea efectuării de activități care le fac plăcere și/sau care pot fi incluse în rutina zilnică, precum activitățile care sunt mai probabil a fi efectuate pe termen lung. Exemple de activități fizice aerobice includ mersul, jogging, ciclismul. Este recomandat ca adulții să efectueze cel puțin 150-300 de minute/săptămână de activitate fizică de intensitate moderată, sau 75-150 minute de

activitate fizică de intensitate crescută, sau un echivalent prin combinarea celor două pe parcursul săptămânii.

Exercițiile de rezistență, pe lângă activitatea fizică aerobică, se asociază cu un risc mai mic de evenimente CV totale și mortalitate de orice cauză. Prescripția sugerată este reprezentată de unul până la trei seturi de 8-12 repetiții la intensitatea de 60-80 % din maximul unei repetiții a individului, cu o frecvență de cel puțin două zile pe săptămână, și o varietate de opt-zece exerciții diferite care implică fiecare grupă musculară majoră. Pentru adulții vârstnici sau indivizii cu condiție fizică mai slabă, se sugerează începerea cu un set de 10-15 repetiții la 40-50 % din maximul unei repetiții. Se recomandă ca adulții vârstnici să efectueze activitate fizică combinată – aerobică, de întărire a musculaturii și exerciții de echilibru pentru prevenția căderilor

Nutriția

Tabelul 5.9. Recomandări nutriționale

Recomandarea	Clasa	Nivelul	Nr.
O dietă sănătoasă este recomandată ca fiind un element fundamental al prevenirii BCV la toate persoanele	I	B	3II

BCV = boli cardiovasculare.
a Clasa recomandărilor.
b Nivelul evidentei.
c Referința(e) sprijinirea recomandărilor.

Obiceiurile alimentare influențează riscul CV, fie printr-un efect asupra factorilor de risc precum colesterolul, BP, greutatea corporală și DM, sau prin intermediul altor efecte. În Tabelul 5.10 sunt reprezentate caracteristicile unei diete sănătoase.

Cele mai multe dovezi cu privire la relația dintre nutriție și BCV sunt bazate pe studii de observație, studii clinice randomizate, estimând impactul dietei asupra parametrilor limitați. Impactul dietei este studiat pe trei niveluri: substanțe nutritive specifice, alimente specifice / grupuri alimentare și modele alimentare specifice, dintre care dieta mediteraneana care este cea mai studiată.

Substanțele nutritive, care prezintă interes cu privire la BCV, sunt acizi grași (afectează în principal nivelurile de lipoproteine), mineralele (afectează în principal BP), vitaminele și fibrele.

Acizii grași

Pentru prevenirea BCV, tipurile de acizi grași consumați sunt mai importanți decât conținutul total de grăsimi.

Tabelul 5.10. Caracteristicile unei diete sănătoasă

Acizi grași saturați trebuie să reprezinte <10 % din aportul total de energie, prin înlocuirea cu acizi grași polinesaturați.
Acizi grași nesaturați trans: cât mai puțini posibil, de preferință fără aport din alimente prelucrate și <1% din aportul total de energie de origine naturală
< 5 g de sare pe zi.
30-45 g de fibre pe zi, de preferință din produse din cereale integrale.
≥200 g de fructe pe zi (2-3 porții)
≥200 g de legume pe zi (2-3 porții).
Peste cel puțin două porții pe săptămână, dintre care una de pește gras.
30 g de nuci nesărate pe zi.
Consumul de băuturi alcoolice ar trebui să fie limitat la două pahare pe zi (20 g / zi de alcool) pentru bărbați și un pahar pe zi (10 g / zi de alcool) pentru femei.
Consumul de băuturi răcoritoare îndulcite cu zahăr și de băuturi alcoolice trebuie descurajat.

Riscul de BCD este redus cu 2-3% când 1% din aportul energetic din acizii grași saturați se înlocuiește cu acizi grași polinesaturați. Același lucru nu a fost demonstrat în mod clar pentru înlocuirea cu carbohidrați și acizi grași mononesaturați (MUFAs). Aportul de acizi grași saturați trebuie să fie redus la cel mult 10 % din aportul energetic prin înlocuirea acestuia cu acizi grași polinesaturați.

MUFAs au un efect favorabil asupra nivelurilor de HDL-C, atunci când acestea înlocuiesc acizi igrași saturați sau carbohidrații, dar există puține dovezi în care MUFAs reduc riscul CV.

Acizii grași polinesaturați scad nivelele de LDL-C și într-o măsură mai mică nivelurile HDL-C, atunci când înlocuiesc acizii grași saturați. Acizii polinesaturați pot fi împărțiți în două subgrupuri: acizii grași omega-6, din alimente vegetale, și acizii grași omega-3, din uleiuri de pește și din grăsimi animaliere. În cadrul subclasei de acizi grași omega-3, acidul eicosapentaenoic și acidul docosahexaenoic (EPA / DHA) sunt deosebit de importanți. Ei nu modifică nivelurile serice de colesterol și în urma terapiilor cardioprotectoare disponibile în prezent, nu este clar dacă aceștia exercită un efect favorabil asupra oricărei cauze BCD și a mortalității în accident vascular cerebral.

Acizii trans sunt o subclasă de acizi grași nesaturați deosebit de dăunători din cauza impactului nefavorabil atât asupra colesterolului total (provoacă creșterea nivelului acestuia), cât și a HDL-C (scad nivelul acestuia). Acești acizi grași sunt formați în timpul prelucrării industriale (călire) a grăsimilor și sunt prezenți de exemplu, în margarină și în produsele de panificație. O metaanaliză a studiilor de cohortă prospectivă a demonstrat că în medie o creștere de 2% a consumului de energie din acizi grași trans crește riscul de BCD cu 23%. Se recomandă ca aportul total de energie din acizi grași trans să nu depășească 1%, cu cât mai puțin, cu atât mai bine.

Impactul colesterolului alimentar asupra nivelului de colesterol seric este slab comparativ cu compoziția de acizi grași din regimul alimentar. Reducerea aportului de grăsimi saturate duce la scăderea aportului de colesterol alimentar. Dietele sănătoase nu ne oferă orientări specifice privind aportul colesterolului alimentar, unele recomandând un aport limitat de 300 mg /zi.

Mineralele

O metaanaliză a estimat că chiar și o reducere modestă de sodiu, aportul de 1 g / zi reduce TAS cu 3,1 mmHg la pacienții hipertensivi și 1,6 mmHg la pacienții normotensivi [217]. Studiile de Abordări Dietetice pentru a Stopa Hipertensiune arteriala (DASH) au arătat o relație – răspuns între reducerea ionilor de sodiu și scăderea TA [218]. În majoritatea țărilor occidentale, aportul de sare este mare (9-10 g/zi), în timp ce aportul maxim recomandat este de 5 g/zi. Un nivel optim admis ar putea fi mai mic de 3 g/zi. Cu toate că relația dintre consumul de sare și BP rămâne controversată, totalitatea probelor justifică reducerea sării ca o modalitate importantă de a preveni BCD și accidentul vascular cerebral. În medie, 80 % din aportul de sare provine din alimentele prelucrate, în timp ce doar 20 % se adaugă mai târziu. Reducerea de sare poate fi obținută prin diferite alegeri dietetice (mai puține alimente prelucrate, mai multe alimente de bază) și reformularea alimentelor (scăderea conținutului de sare).

Potasiul are efecte favorabile asupra BP. Principalele surse de potasiu sunt fructele și legumele. O asociere inversă importantă statistic există între aportul de potasiu și riscul de incidente AVC [RR 0,76 (95% CI 0,66, 0,89)] [219]. În afară de reducerea aportului de sodiu, creșterea aportului de potasiu contribuie la reducerea BP.

Vitaminele

Multe cazuri-control și studii de observație prospective au observat asociații inverse între nivelurile de vitamina A și E, precum și riscul de BCV. Cu toate acestea, testele de intervenție nu au reușit să confirme aceste studii de observație. Pentru vitaminele B (B6, acid folic și B12) și vitamina C, studiile nu au indicat efecte benefice. În terțile de jos ale nivelului seric de vitamina D, mortalitatea totală CV este de 35 % mai mare [RR 1,35 (95% CI 1,13, 1,61)] decât la cea mai mare terțile [120]. Un risc cu 41% mai mare de mortalitate CV [RR 1,41 (95% CI 1,18, 1,68)] și un risc de 57% mai mare a mortalității de toate cauzele [RR 1,57 (95% CI 1,36, 1,81)] a fost raportată în cea mai mică vs. cea mai mare centilă [121]. Un efect mult mai mic a fost observat la RCT: s-a observat o reducere a riscului cu 11% în toate cauzele de mortalitate pentru suplimentarea cu vitamina D3 [RR 0,89 (95% CI 0,80, 0,99)], dar nu și pentru suplimentarea cu vitamina D2 [20]. Prin urmare, recomandări cu privire la suplimentarea cu vitamina D (tip de supliment (D2 sau D3), dozare și durata) pentru prevenirea CV nu au fost încă elaborate.

Fibrele

Metaanalizele recente ale studiilor de cohortă prospective arată că 7 g /zi și un aport mai mare de fibre totale este asociat cu un risc mai mic cu 9 % de BCV [RR 0,91 (95% CI 0,87, 0,94)] și un aport de fibre de 10 g / zi mai mare este asociat cu un risc cu 16 % mai mic de accident vascular cerebral [RR 0,84 (95% CI 0,75, 0,94)] și un risc mai mic cu 6 % din DZ tip 2 [RR 0,94 (95% CI 0,91, 0,97)] [322, 323, 324]. Nu există încă nici o dovadă pentru o asociere similară cu fibrele din fructe și din legume. Deși mecanismul nu a fost elucidat complet, este cunoscut faptul că un aport bogat în fibre reduce răspunsurile glucozei postprandiale după mese bogate în carbohidrați și scade colesterolul total și nivelurile de LDL-C.

Produse alimentare și grupe de produse alimentare

- **Fructe și legume**

Studiile de cohorta prospective au demonstrat un efect protector al consumul de fructe și de legume în BCV, dar RCT sunt limitate. O metaanaliză a raportat o scădere cu 4% [RR 0.96 (95% CI 0.92, 0.99)] a mortalității CV pentru fiecare porție suplimentară de fructe (echivalent la 77 g) și de legume (echivalentul a 80 g) pe zi, în timp ce mortalitatea de orice cauză nu a scăzut suplimentar cu aportul de mai mult de cinci porții [325]. Rezultatele unei metaanalize au arătat o reducere a riscului de accident vascular cerebral cu 11% [RR 0.89 (95% CI 0.83, 0.97)] la un consum de trei până la cinci porții zilnice de fructe și de legume, și cu 26% [RR 0.74 (95% CI 0.69, 0.79)] pentru mai mult de cinci porții, în comparație cu mai puțin de trei porții. O metaanaliză a BCV a raportat o scădere cu 4% a riscului de BCV [RR 0.96 (95% CI 0.93, 0.99)] pentru fiecare porție suplimentară de fructe și de legume pe zi(127).

- **Nucile**

O meta-analiza a studiilor de cohorta prospective a arătat că consumul zilnic de 30 g de nuci reduce riscul de BCV cu 30% [RR 0.71 (95% CI 0.59, 0.85)] [128]. Trebuie remarcat faptul că cantitatea de energie a nucilor este mare.

- **Peștele**

Efectul protector al peștelui asupra BCV este atribuit conținutului de acizi grasi n-3. Estimările de risc acumulate din studiile de cohortă prospective arată că consumul de pește cel puțin o dată pe săptămână are ca rezultat o reducere cu 16% a riscului de BCV [RR 0.85 (95% CI 0.75, 0.95)], comparativ cu consumul în cantitate mai mică [29].

Consumul de pește de la două până la patru ori pe săptămână reduce riscul de accident vascular cerebral cu 6% [RR 0,94 (95% CI 0.90, 0.98)], comparativ cu consumul de pește mai puțin de o dată pe săptămână [230]. Relația dintre aportul de pește și riscul CV nu este liniară, mai ales când aportul este zero sau foarte scăzut, riscul este crescut. Prin urmare, impactul asupra sănătății publice

în populația generală are un potențial ridicat în urma creșterii moderate a consumului de pește .

O metaanaliză recentă a 20 de studii, în cea mai mare parte de prevenire a evenimentelor recurente CV cel mai adesea folosind suplimente de ulei de pește, nu au arătat nici un beneficiu asupra rezultatelor CV [215]

- **Băuturile alcoolice**

Consumul a trei pahare sau mai multe de băuturi alcoolice pe zi se asociază cu un risc crescut de BCV. Rezultatele din studiile epidemiologice sugerează un risc mai mic de BCV în urma consumului de alcool în cantități moderate (una până la două unități pe zi), comparativ cu nonconsumatorii de alcool. Această asociere nu pare să fie explicată conform caracteristicilor speciale ale abstinenții cu toate că potențialul de urmări confuzionale și cauze inverse nu poate fi complet exclus [231]. Un recent studiu randomizat de tip mendelian, incluzând analiza de la 59 de studii epidemiologice, a pus sub semnul întrebării orice efect benefic al consumului moderat de alcool, sugerând că cele mai mici riscuri pentru rezultatele bolilor CV au fost la abstinenți și că orice cantitate de alcool este asociat cu valori crescute BP și IMC [132].

- **Băuturile răcoritoare și zahărul**

Băuturile răcoritoare îndulcite cu zahăr sunt cea mai mare sursă unică de calorii din dieta SUA și sunt importate și în Europa. La copii și adolescenți, aceste băuturi pot fi responsabile pentru 10-15% din caloriile consumate. Consumul regulat de băuturi răcoritoare a fost asociat cu excesul de greutate, cu sindromul metabolic și cu DZ tip 2. Substituirea băuturilor răcoritoare îndulcite cu zahăr cu băuturi îndulcite artificial a dus la o creștere în greutate la copii pe o perioada de mai puțin de 18 luni [33].

Băuturile îndulcite cu zahăr provoacă o creștere în greutate și la adulți. Consumul regulat de astfel de băuturi (două porții pe zi, comparativ cu o porție pe lună) a fost asociat cu un risc cu 35% mai mare de BCV la femei, chiar și după alți factori calculați, stil de viață și diete nesănătoase, întrucât băuturile îndulcite artificial nu au fost asociate cu BCV. OMS recomandă un aport maxim de 10 % din energia din zahăr (mono și dizaharide), care include zahărul adăugat, precum și zahărul prezent în fructe și în sucurile din fructe [234].

- **Cafeaua**

Cafeaua nefiltrată conține kahweol și cafestol, substanțe care cresc LDL-C și care ar putea fi asociate cu o creștere cu până la 25% a mortalității prin BCV aterosclerotică, prin consumul a nouă sau mai multe băuturi pe zi. Cafeaua nefiltrată include cafeaua fiartă, grecească, turcească și unele cafele espresso. Consumul moderat de cafea (3-4 cești pe zi) nu este dăunător și ar putea avea beneficii moderate.

Renunțarea la fumat

Renunțarea la fumat este probabil cea mai eficientă dintre toate măsurile preventive, cu reducerea semnificativă a infarctelor miocardice (repetate) și a deceselor. Durata de viață câștigată exprimată în ani fără BCV este semnificativă la toate vârstele, iar beneficiile sunt bineînțeles și mai importante dacă ar fi luate în considerare și alte complicații cauzate de fumat.

Sănătatea mintală și intervențiile psihosociale

Un stil de viață sănătos reduce riscul CV și îmbunătățește sănătatea psihică. Abandonul fumatului, de exemplu, are un efect pozitiv asupra depresiei, la fel ca și terapia prin exercițiu fizic și adoptarea unei diete sănătoase. Intervențiile bazate pe dovezi pentru renunțarea la fumat, respectiv ameliorarea activității fizice și a dietei, sunt considerate utile la persoanele cu boli psihice.

Lipidele

Ținta tratamentului LDL-C este de < 1,8 mmol/l, iar la pacienții cu BCV diagnosticată este 1,4 mmol/l.

Pentru trigliceride, ținta este < 1,7 mmol/l.

Medicamente pentru tratamentul dislipidemiilor

Medicamentele hipolipidemiante disponibile actual includ inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductazei (statinele), fibrații, sechestranții acidului biliar, inhibitorii selectivi ai absorbției colesterolului (de ex., ezetimib) și,mai recent, inhibitorii PCSK9.

Statinele

Statinele scad LDL-C, ducând astfel la reducerea morbidității și a mortalității prin BCV aterosclerotice, dar și a necesarului de intervenții la nivelul arterelor coronare. Statinele scad de asemenea trigliceridele și pot reduce riscul de pancreatită. De aceea, sunt medicamentele de primă intenție la pacienți cu risc crescut de BCV aterosclerotică.

Inhibitorii absorbției de colesterol – ezetimibul

Ezetimibul aparține unei clase noi de substanțe hipolipemiante care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. El se localizează la nivelul marginii țesutului vilos al intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol absorbit la nivel intestinal către ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Ezetimibul ar trebui luat în considerare drept terapie de a doua linie, fie în asociere cu o statină atunci când țintele terapeutice nu sunt atinse, fie atunci când statinele nu pot fi prescrise.

Fibrații

Fibrații funcționează printr-o combinație a următoarelor mecanisme care determină efectele lor hipotrigliceridemice:

- Reduc disponibilitatea substraturilor care permit sinteza trigliceridelor în ficat.
- Stimulează absorbția celulară a acizilor grași și modulează interacțiunea receptorilor de lipoproteine cu densitate joasa (LDL) și a liganzilor.
- Fibrații favorizează clearance-ul LDL colesterolului mediat de receptori după stimularea secreției sale, crescând acest catabolism cu 20 % mai mult în comparație cu un pacient netratat.

Fibrații sunt utilizați în principal pentru scăderea trigliceridelor și, ocazional, pentru creșterea HDL-C.

Inhibitorii proprotein-convertazei subtilizin/ kexin tip 9

Inhibitorii de PCSK9 sunt anticorpi monoclonali care inhibă proprotein-convertaza subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9). PCSK9 este o proteina care țintește receptorii LDL pentru degradare și astfel reduce capacitatea ficatului de a elimina din sânge LDL-colesterolul, denumit și colesterol „rău".

Inhibitorul de PCSK9 este proiectat sa se lege de PCSK9 și sa împiedice legarea PCSK9 de receptorii LDL (lipoproteinele cu densitate mica) de pe suprafața celulelor hepatice. Inhibitorii PCSK9 (anticorpii monoclonali ai PCSK9) reduc LDL-C cu până la 60%, în monoterapie sau asociați statinei în doză maxim tolerată și/sau altor medicamente hipolipemiante, cum ar fi ezetimibul.

Categorii importante

- **Diabetul zaharat**

Reducerea LDL-C la pacienți cu DZ este asociată în mod sistematic cu un risc CV mai redus. Similar prevenției la persoanele aparent sănătoase, propunem o abordare etapizată a controlului lipidelor în funcție de risc, beneficiul global estimat, comorbidități și preferințele pacientului. Inhibitorii PCSK9 pot de asemenea utilizați la pacienții cu DZ ce nu ating valorile țintă ale LDL-C cu statine și/sau ezetimib.

- **Boala cronică de rinichi**

Pacienții cu BCR au risc înalt sau foarte înalt de a dezvolta BCV aterosclerotică și prezintă un tip caracteristic de dislipidemie (valori crescute ale trigliceridelor, LDL-C normal și HDL-C scăzut). Tratamentul cu statine sau terapia combinată de statină cu ezetimib (ce permite reducerea mai mare a LDL-C fără creșterea dozei de statină) are un efect benefic asupra evoluției BCV aterosclerotice în BCR. Pentru pacienții cu boală de rinichi în stadiul terminal recomandăm ca tratamentul hipolipemiant să nu fie inițiat. În cazul pacienților cu BCR ce au deja tratament hipolipemiant și ajung în ultimul stadiu, acesta poate fi menținut.

- **Hipercolesterolemia familială**

Pacienții ce ar putea avea dislipidemii genetice, cum ar fi hipercolesterolemia familială (HF) heterozigotă, pot fi identificați prin anomaliile extreme ale profilului lipidic și/sau istoricul familial. O valoare a LDL-C >4,9 mmol/L (190 mg/dl) la pacienți fără tratament necesită evaluarea cu atenție a unei posibile HF.

Bibliografie

1. A Dictionary of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2020
2. Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A., Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. Circulation 2020; 129:1483 – 1492.
3. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2021;377:557 – 567.
4. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, Rao M, Ali MK, Riley LM, Robinson CA, Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2021;378:31 – 40.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z, Keil U, EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17:530 – 540.
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol 2016;23:636 – 648.
7. Cooney MT, Dudina A, Whincup P, Capewell S, Menotti A, Jousilahti P, Njolstad I, Oganov R, Thomsen T, Tverdal A, Wedel H, Wilhelmsen L, Graham I. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:541 – 549.
8. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. Circulation 2022;125: 996 – 1004.
9. NICE Public Health Guidance 25. Prevention of Cardiovascular Disease. http://www.nice.org.uk/guidance/PH25.
10. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2020. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44579/1/9789240686458_eng. pdf.
11. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635 – 701.

12. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? PLoS One 2022;7:e41842.
13. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. Value Health 2019;17:517 – 524.
14. Nichols M TN, Scarborough P, Rayner P. European Cardiovascular Disease Statistics, 2022 edition. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2022.pdf.
15. McConnachie A, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. Eur Heart J 2014;35:290 – 298.
16. Mistry H, Morris S, Dyer M, Kotseva K, Wood D, Buxton M. Cost-effectiveness of a European preventive cardiology programme in primary care: a Markov modelling approach. BMJ Open 2012;2:e001029.
17. Plans-Rubio P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. Am J Cardiovasc Drugs 2020;10: 369 – 382.
18. World Health Organization. Scaling up action agains noncommunicable diseases: how much will it cost? Geneva: World Health Organization, 2021.
19. Mason H, Shoaibi A, Ghandour R, O'Flaherty M, Capewell S, Khatib R, Jabr S, Unal B, Sozmen K, Arfa C, Aissi W, Ben Romdhane H, Fouad F, Al-Ali R, Husseini A, MedCHAMPS project team. A cost effectiveness analysis of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in four Eastern Mediterranean countries. PLoS One 2014;9:e84445.
20. O'Keeffe C, Kabir Z, O'Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. BMJ Open 2013;3:e002837.
21. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardio-vascular mortality. N Engl J Med 2015;372:1333 – 1341.
22. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2023;6:634 – 642.
23. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Masso-Gonzalez EL, Jimenez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodriguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. Eur Heart J 2021;32:2143 – 2152.
24. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, Seppo L, Pajak A, Reiner Z, Vanuzzo D, Georgiev B, Gotcheva N, Annemans L. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. Eur Heart J 2012;33: 2865 – 2872.
25. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Sundstrom J, Arima H, Woodward M, Jackson R, Karmali K, Lloyd-Jones D, Baigent C, Emberson J, Rahimi K, MacMahon S, Patel A, Perkovic V, Turnbull F, Neal B. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2020;384:591 – 598.
26. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk – overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2014;32:2305 – 2314.

27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels – overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2021;32:2296 – 2304.
28. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. Am Heart J 1991;121(1 Pt 2):293 – 298.
29. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14 (Suppl 2):S1 – S113.
30. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur H J 2023;24:987 – 1003.
31. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2014;64: e47 – e53.
32. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, Aadahl M, Glumer C, Pisinger C. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. BMJ 2014;348:g3617.
33. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2021;1:CD001561.
34. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gronhoj Larsen C, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. Cochrane Data-base Syst Rev 2022;10:CD009009.
35. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
36. American Heart Association. Heart-Health Screenings. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Heart-Health-Screenings_UCM_428687_Article.jsp#.VtxbjseZaPU.
37. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2017.
38. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force

for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32:1769 – 1818.
39. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ 2020;340:c1693.
40. Nielsen AD, Videbech P, Gerke O, Petersen H, Jensen JM, Sand NP, Egstrup K, Larsen ML, Mickley H, Diederichsen AC. Population screening for coronary artery calcification does not increase mental distress and the use of psychoactive medication. J Thorac Imaging 2012;27:202 – 206.
41. Christensen B, Engberg M, Lauritzen T. No long-term psychological reaction to information about increased risk of coronary heart disease in general practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:239 – 243.
42. Lokkegaard T, Andersen JS, Jacobsen RK, Badsberg JH, Jorgensen T, Pisinger C. Psychological consequences of screening for cardiovascular risk factors in an unselected general population: results from the Inter99 randomised intervention study. Scand J Public Health 2015;43:102 – 110.
43. Jorgensen T, Ladelund S, Borch-Johnsen K, Pisinger C, Schrader AM, Thomsen T, Glumer C, Ibsen H, Mortensen EL. Screening for risk of cardiovascular disease is not associated with mental distress: the Inter 99 study. Prev Med 2019;48: 242 – 246.
44. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743 – 753.
45. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart 2017;93:172 – 176.
46. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ 2017;335:136.
47. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ 2018;336:1475 – 1482.
48. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2022;105:310 – 315.
49. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy.
50. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2017;14:161 – 162.
51. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2935 – 2959.
52. Krones T, Keller H, Sonnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Rochon J, Donner-Banzhoff N. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. Ann Fam Med 2018;6:218 – 227.
53. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, Cifkova R, Di Cesare M, Eriksen L, Farzadfar F, Ikeda N, Khalili D, Khang YH, Lanska V,

Leon-Munoz L, Magliano D, Msyamboza KP, Oh K, Rodriguez-Artalejo F, Rojas-Martinez R, Shaw JE, Stevens GA, Tolstrup J, Zhou B, Salomon JA, Ezzati M, Danaei G. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;3:339 – 355.

54. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. JAMA 2004;292:1462 – 1468.
55. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:e149 – e161.
56. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodor G, Francis GA, Grover S, Gupta M, Hegele RA,
57. Lau DC, Leiter L, Lewis GF, Lonn E, Mancini GB, Ng D, Pearson GJ, Sniderman A, Stone JA, Ur E. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. Can J Cardiol 2009;25: 567 – 579.
58. Williams M. Risk assessment and management of cardiovascular disease in New Zealand. N Z Med J 2013;116:U661.
59. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Guideline Development G. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014; 349 : g 4356.
60. Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). Heart 2014;100(Suppl 2):ii1 – ii67.
61. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? Circulation 2010;122:300 – 310.
62. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. J Am Coll Cardiol 2019; 54:1209 – 1227.
63. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. Eur J Prev Cardiol 2019; 21:377 – 383.
64. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Eur Heart J 20144;15:1300 – 1331.
65. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham I. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:304 – 314.
66. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, De Backer G, Jousilahti P, Keil U, Thomsen T, Whincup P, Graham IM. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. Atherosclerosis 2109;206:611 – 616.

67. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J 2015;36:2446 – 2453.
68. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major ipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. JAMA 2009; 302 : 1993 – 2000.
69. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2018;1:92 – 97.
70. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. Heart 2012;98: 941 – 946.
71. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. Eur Heart J 2010;31:2351 – 2358.
72. World Health Organisation. WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. Data by country. http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en.
73. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. Int J Clin Pract 2018;66:536 – 543.
74. Di Angelantonio E, Butterworth AS. Clinical utility of genetic variants for cardiovascular risk prediction: a futile exercise or insufficient data? Circ Cardiovasc Genet 2018;5:387 – 390.
75. Ioannidis JP. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. Circ Cardiovasc Genet 2019;2:7 – 15.
76. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation 2012;125:3092 – 3098.
77. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013;33:2261 – 2266.
78. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, Havulinna AS, Silander K, Sharma A, Guiducci C, Perola M, Jula A, Sinisalo J, Lokki ML, Nieminen MS, Melander O, Salomaa V, Peltonen L, Kathiresan S. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. Lancet 2020;376: 1393 – 1400.
79. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart 2010;96:1985 – 1989.
80. Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Mancia G, Cesana G, Ferrario MM. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. Prev Med 2021;64:75 – 80.
81. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA 2012;308:788 – 795.

82. Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, Kee F, Silander K, Klopp N, Kontto J, Karvanen J, Willenborg C, Salomaa V, Virtamo J, Amouyel P, Arveiler D, Ferrieres J, Wiklund PG, Baumert J, Thorand B, Diemert P, Tregouet DA, Hengstenberg C, Peters A, Evans A, Koenig W, Erdmann J, Samani NJ, Kuulasmaa K, Schunkert H. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. PLoS One 2022;7:e40922.
83. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, de Faire U, Reilly M, Arnlov J, Sundstrom J, Hamsten A, Ingelsson E. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2023;33:2267 – 2272.
84. Brautbar A, Pompeii LA, Dehghan A, Ngwa JS, Nambi V, Virani SS, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Hofman A, Witteman JC, Pencina MJ, Folsom AR, Cupples LA, Ballantyne CM, Boerwinkle E. A genetic risk score based on direct associations with coronary heart disease improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), but not in the Rotterdam and Framingham Offspring, Studies. Atherosclerosis 2012;223:421 – 426.
85. Bressler J, Folsom AR, Couper DJ, Volcik KA, Boerwinkle E. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study.
86. Am J Epidemiol 2020;171:14 – 23.
87. Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield MJ, Devlin JJ, Nordio F, Hyde CL, Cannon CP, Sacks FM, Poulter NR, Sever PS, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. Lancet 2015;385:2264 – 2271.
88. Floyd CN, Mustafa A, Ferro A. The PlA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. PLoS One 2022;9:e101518.
89. Singleton A, Erby LH, Foisie KV, Kaphingst KA. Informed choice in direct-to-consumer genetic testing (DTCGT) websites: a content analysis of benefits, risks, and limitations. J Genet Couns 2012;21:433 – 439.
90. Guay SP, Brisson D, Lamarche B, Marceau P, Vohl MC, Gaudet D, Bouchard L. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. Atherosclerosis 2013;228: 413 – 420.
91. Wang X, Falkner B, Zhu H, Shi H, Su S, Xu X, Sharma AK, Dong Y, Treiber F, Gutin B, Harshfield G, Snieder H. A genome-wide methylation study on essential hypertension in young African American males. PLoS One 2013;8:e53938.
92. Baccarelli A, Wright R, Bollati V, Litonjua A, Zanobetti A, Tarantini L, Sparrow D, Vokonas P, Schwartz J. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. Epidemiology 2020;21:819 – 828.
93. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease-recommendations for clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:75 – 79.
94. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014;129: 1350 – 1369.
95. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Hofer S, Doyle F, Schmid JP, von Kanel R. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice.

A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2020;22:1290 – 1306.
96. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. Circulation 2006;114:2619 – 2626.
97. Alter DA, Franklin B, Ko DT, Austin PC, Lee DS, Oh PI, Stukel TA, Tu JV. Socio-economic status, functional recovery, and long-term mortality among patients surviving acute myocardial infarction. PLoS One 2019;8:e65130.
98. Barth J, Schneider S, von Kanel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Psychosom Med 2020;72:229 – 238.
99. Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. Lancet 2021;377: 732 – 740.
100. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2014;35: 1404 – 1410.
101. Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkila K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Kumari M, Madsen IE, Marmot MG, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen SB, Vaananen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Theorell T. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet 2022;380:1491 – 1497.
102. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. Psychosom Med 2017;69:509 – 513.
103. Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Erbel R, Geuskens GA, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Jockel KH, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Lunau T, Madsen IE, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pejtersen JH, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Shipley MJ, Siegrist J, Steptoe A, Suominen SB, Theorell T, Vahtera J, Westerholm PJ, Westerlund H, O'Reilly D, Kumari M, Batty GD, Ferrie JE, Virtanen M. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. Lancet 2015;386:1739 – 1746.
104. Spindler H, Pedersen SS. Posttraumatic stress disorder in the wake of heart disease: prevalence, risk factors, and future research directions. Psychosom Med 2015; 67:715 – 723.
105. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. JAMA 2020;284:3008 – 3014.
106. Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Gronbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. Eur Heart J 2015;36:1385 – 1393.
107. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopau-

sal women in the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Gen Psychiatry 2017;64:1153 – 1160.
108. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2020;56:38 – 46.
109. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. Psychosom Med 2010;72:563 – 569.
110. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular dis-eases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. J Psychiatr Res 2013;47: 1549 – 1556.
111. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. Am Heart J 2019;166:806 – 814.
112. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. J Am Coll Cardiol 2019;53:936 – 946.
113. Grande G, Romppel M, Barth J. Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Ann Behav Med 2012;43:299 – 310.
114. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? Eur Heart J 2008;29:640 – 648.
115. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2014;364:937 – 952.
116. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of 114. Socioeconomic position with health behaviors and mortality. JAMA 2010;303:1159 – 1166.
117. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. Clin Chem 2022;58:72 – 82.
118. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. Circ Res 2022;110:658 – 662.
119. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ, Barr EL, Barrett-Connor E, Benjamin EJ, Bjorkelund C, Brenner H, Brunner E, Clarke R, Cooper JA, Cremer P, Cushman M, Dagenais GR, D'Agostino RB Sr, Dankner R, Davey-Smith G, Deeg D, Dekker JM, Engstrom G, Folsom AR, Fowkes FG, Gallacher J, Gaziano JM, Giampaoli S, Gillum RF, Hofman A, Howard BV, Ingelsson E, Iso H, Jorgensen T, Kiechl S, Kitamura A, Kiyohara Y, Koenig W, Kromhout D, Kuller LH, Lawlor DA, Meade TW, Nissinen A, Nordestgaard BG, Onat A, Panagiotakos DB, Psaty BM, Rodriguez B, Rosengren A, Salomaa V, Kauhanen J, Salonen JT, Shaffer JA, Shea S, Ford I, Stehouwer CD, Strandberg TE, Tipping RW, Tosetto A, Wassertheil-Smoller S, Wennberg P, Westendorp RG, Whincup PH, Wilhelmsen L, Woodward M, Lowe GD, Wareham NJ, Khaw KT, Sattar N, Packard CJ, Gudnason V, Ridker PM, Pepys MB, Thompson SG, Danesh J. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med 2022;367:1310 – 1320.
120. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JP. Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. JAMA Intern Med 2013;173:664 – 671.

121. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM. Integrating information from novel risk factors with calculated risks: the critical impact of risk factor prevalence. Circulation 2021;124:741 – 745.
122. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiainen M, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikkila V, Jula A, Kahonen M, Lehtimaki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, Illig T, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasan RS, Raitakari OT, Gerszten RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. Circulation 2015;131:774 – 85.
123. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. J Am Coll Cardiol 2021;37:451 – 457.
124. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. Heart 2019;95:1056 – 1060.
125. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. J Am Coll Cardiol 2021; 37:1506 – 1511.
126. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, Schomig A, Hausleiter J. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:404 – 411.
127. van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijf JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S, Alkadhi H, Valenta I, Pundziute G, de Roos A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pretest likelihood. Heart 2009;95: 1607 – 1611.
128. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012;98:177 – 184.
129. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 2019;340:14 – 22.
130. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987 – 1993. Am J Epidemiol 1997;146:483 – 494.
131. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. JAMA 2022;308:796 – 803.
132. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med 2001;344:1608 – 21.

133. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, Chan C, Martin GJ, Schneider J, Pearce WH, Taylor LM, Clark E. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med 2022;136:873 – 883.
134. Fowkes FG, Murray GD, Newman AB, Lee RJ. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008;300:197 – 208.
135. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2020;303:841 – 848.
136. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. Lancet 2012;379: 2053 – 2062.
137. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. Am J Cardiol 2002;89:757 – 760.
138. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. Circulation 2022;105:297 – 303.
139. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histopathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. Atherosclerosis 2021;155:499 – 508.
140. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. Int J Cardiol 2002;82:297 – 298; author reply 299.
141. Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK, Sacco RL, Szklo M, Herrington DM, Yeboah J. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. JACC Cardiovasc Imaging 2021;7:1108 – 1115.
142. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoroa A, Mendiguren J, Martinez de Vega V, Garcia L, Molina J, Sanchez-Gonzalez J, Guzman G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovas JM, Sanz G, Jimenez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Circulation 2015;131:2104 – 2113.
143. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, Miemdema MD, Sibley CT, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Krumholz HM. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol 2022;66:1657 – 1668.
144. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardi-

ography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2018;21:93 – 111; quiz 189 – 190.
145. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318 – 1327.
146. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2019;151:474 – 482.
147. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). Am J Cardiol 2007;99:1413 – 1420.
148. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2019;43:731 – 738.
149. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation 2007;116:85 – 97.
150. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate albuminuria with all-cause cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2020;375:2073 – 2081.
151. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schottker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Arnlov J, Consortium CKDP. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:514 – 525.
152. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT.
153. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2020;303:841 – 848.
154. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. Lancet 2021;379: 2053 – 2062.
155. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. Am J Cardiol 2002;89:757 – 760.
156. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. Circulation 2002;105:297 – 303.
157. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death un-

der age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. Atherosclerosis 2021;155:499 – 508.
158. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. Int J Cardiol 2022;82:297 – 298; author reply 299.
159. Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK, Sacco RL, Szklo M, Herrington DM, Yeboah J. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort. The MESA Study. JACC Cardiovasc Imaging 2020;7:1108 – 1115.
160. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoroa A, Mendiguren J, Martinez de Vega V, Garcia L, Molina J, Sanchez-Gonzalez J, Guzman G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovas JM, Sanz G, Jimenez-Borreguero LJ, Fuster V. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. Circulation 2015;131:2104 – 2113.
161. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, Miemdema MD, Sibley CT, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Krumholz HM. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol 2021;66:1657 – 1668.
162. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2018;21:93 – 111; quiz 189 – 190.
163. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2020;55:1318 – 1327.
164. 161.U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009;151:474 – 482.
165. Taylor HA, Penman AD, Han H, Dele-Michael A, Skelton TN, Fox ER, Benjamin EJ, Arnett DK, Mosley TH Jr. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). Am J Cardiol 2007;99:1413 – 1420.
166. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2020;43:731 – 738.
167. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation 2007;116:85 – 97.
168. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate albuminuria with all-cause cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2020;375:2073 – 2081.
169. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, Jassal SK, Landman GW, Muntner P, Roderick P, Sairenchi T, Schottker B, Shankar A, Shlipak M, Tonelli M, Townend J, van Zuilen A, Yamagishi K, Yamashita K, Gansevoort R, Sarnak M, Warnock DG, Woodward M, Arnlov J, Consortium CKDP. Estimated glomerular filtration rate and

albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:514 – 525.
170. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med 2022;369:932 – 943.
171. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, Polkinghorne KR, Shankar A, Smith DH, Tonelli M, Warnock DG, Wen CP, Coresh J, Gansevoort RT, Hemmelgarn BR, Levey AS. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012;307:1941 – 51.
172. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 2014;351:2611 – 2618.
173. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. CMAJ 2010;182:1617 – 1623.
174. Gwini SM, Coupland CA, Siriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. Vaccine 2021; 29:1145 – 1149.
175. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman EB, Farkouh ME, Cannon CP. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA 2013;310:1711 – 1720.
176. Warren-Gash C, Hayward AC, Hemingway H, Denaxas S, Thomas SL, Timmis AD, Whitaker H, Smeeth L. Influenza infection and risk of acute myocardial infarction in England and Wales: a CALIBER self-controlled case series study. J Infect Dis 2022;206:1652 – 1659.
177. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI, Vokonas PS, Dietrich T. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. Ann Neurol 2009;66:505 – 512.
178. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. Circulation 2008;117:1668 – 1674.
179. Beck JD, Eke P, Lin D, Madianos P, Couper D, Moss K, Elter J, Heiss G, Offenbacher S. Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. Atherosclerosis 2015;183: 342 – 348.
180. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papapanou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. J Am Heart Assoc 2021;2:e000254.
181. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, de Caralt TM, Morales-Ruiz M, Perea RJ, Monzo M, Esteve J. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). J Am Coll Cardiol 2023;61:2355 – 2362.
182. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2013;49:2900 – 2909.
183. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Coll Cardiol 2022;60:2504 – 2512.

184. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. BMJ 2013;326:256 – 257.
185. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, Krumholz HM, Weber RS, Ang KK, Rosenthal DI. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. J Clin Oncol 2018;26: 5119 – 5125.
186. Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? Cardiovasc Radiat Med 1999;1:108 – 110.
187. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Instit 2017;99:365 – 375.
188. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. Ann Intern Med 2020;160:661 – 671.
189. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. Ann Oncology 2002;13:699 – 709.
190. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, Correa C, Cutter D, Gagliardi G, Gigante B, Jensen MB, Nisbet A, Peto R,
191. Rahimi K, Taylor C, Hall P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2023;368:987 – 998.
192. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. Cochrane Database Syst Rev 2022;8:CD008465.
193. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2022;33:1787 – 1847.
194. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15:1063 – 1093.
195. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncology 2022; 23 (Suppl 7):vii155 – vii166.
196. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol 2020;55:213 – 220.

197. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2020;342:1077 – 1084.
198. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:325 – 331.
199. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2013;108:2957 – 63.
200. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, Troxel AB, Hennessy S, Kimmel SE, Margolis DJ, Choi H, Mehta NN, Gelfand JM. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2015;74:326 – 332.
201. Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa JC, Betteridge J, Pedersen TR, Holme I. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. Arthritis Rheum 2012;64:2836 – 2846.
202. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. J Hum Hypertens 2019;29: 705 – 712.
203. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 2021;14:540 – 545.
204. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation 2018;118:1080 – 1111.
205. Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. Eur Heart J 2013;34:2034 – 2046.
206. Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Salonia A, Briganti A, Werba JP, Montorsi F. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. Eur Urol 2021;50:721 – 731.
207. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.
208. World Health Organization. Familial hypercholesterolemia – report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
209. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303:893 – 896.
210. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol 2021;72:171 – 176.

211. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B): 2889 – 2934.
212. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? Hypertension 2014;63:433 – 441.
213. Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, Thekkethala D, Guzman D, Heller D, Goldman L, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. Ann Intern Med 2021;162:533 – 541.
214. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, Hanson LC, LeBlanc TW, Samsa GP, Wolf S, Aziz NM, Currow DC, Ferrell B, Wagner-Johnston N, Zafar SY, Cleary JF, Dev S, Goode PS, Kamal AH, Kassner C, Kvale EA, McCallum JG, Ogunseitan AB, Pantilat SZ, Portenoy RK, Prince-Paul M, Sloan JA, Swetz KM, Von Gunten CF, Abernethy AP. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015;175:691 – 700.
215. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. Hypertension 2009;53:944 – 51.
216. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, Irgens LM, Vikse BE, Vatten LJ, Lie RT. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. BMJ 2012;345:e7677.
217. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ 2021;326:845.
218. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. Eur J Epidemiol 2021;26:157 – 163.
219. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie CJ, Rees DA. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study. J Clin Endocrinol Metab 2022;97: 3251 – 3260.
220. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2020;16:347 – 363.
221. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373: 1773 – 1779.
222. Venkataraman H, Sattar N, Saravanan P. Postnatal testing following gestational diabetes: time to replace the oral glucose tolerance test? Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:754 – 756.
223. Lykke JA, Paidas MJ, Damm P, Triche EW, Kuczynski E, Langhoff-Roos J. Preterm delivery and risk of subsequent cardiovascular morbidity and type-II diabetes in the mother. BJOG 2010;117:274 – 281.
224. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. Circulation 2021;124:2839 – 2846.

225. Marin R, Gorostidi M, Portal CG, Sanchez M, Sanchez E, Alvarez J. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. Hypertens Pregnancy 2020;19:199 – 209.
226. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2018;93:1276 – 1284.
227. Hong JS, Yi SW, Kang HC, Jee SH, Kang HG, Bayasgalan G, Ohrr H. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. Maturitas 2007;56:411 – 419.
228. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, Mayet J, Sattar N, McKeigue PM, Chaturvedi N. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. triethnic prospective cohort study (SABRE – South-all And Brent REvisited). Heart 2014;100:60 – 67.
229. Cappuccio FP, Oakeshott P, Strazzullo P, Kerry SM. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. BMJ 2020;325:1271.
230. Gadd M, Johansson SE, Sundquist J, Wandell P. Are there differences in all-cause and coronary heart disease mortality between immigrants in Sweden and in their country of birth? A follow-up study of total populations. BMC Public Health 2006;6: 102.
231. Patel JV, Vyas A, Cruickshank JK, Prabhakaran D, Hughes E, Reddy KS, Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. Atherosclerosis 2016;185:297 – 306.
232. Rafnsson SB, Bhopal RS, Agyemang C, Fagot-Campagna A, Harding S, Hammar N, Hedlund E, Juel K, Primatesta P, Rosato M, Rey G, Wild SH, Mackenbach JP, Stirbu I, Kunst AE. Sizable variations in circulatory disease mortality by region and country of birth in six European countries. Eur J Public Health 2013;23: 594 – 605.
233. van Oeffelen AA, Vaartjes I, Stronks K, Bots ML, Agyemang C. Incidence of acute myocardial infarction in first and second generation minority groups: does the second generation converge towards the majority population? Int J Cardiol 2020;168: 5422 – 5429.
234. Harding S, Rosato M, Teyhan A. Trends for coronary heart disease and stroke mortality among migrants in England and Wales, 1979 – 2003: slow declines notable for some groups. Heart 2008;94:463 – 470.
235. Bhopal RS, Bansal N, Fischbacher CM, Brown H, Capewell S, Scottish H. Ethnic variations in the incidence and mortality of stroke in the Scottish Health and Ethnicity Linkage Study of 4.65 million people. Eur J Prev Cardiol 2022;19:1503 – 1508.
236. Tran AT, Straand J, Diep LM, Meyer HE, Birkeland KI, Jenum AK. Cardiovascular disease by diabetes status in five ethnic minority groups compared to ethnic Norwegians. BMC Public Health 2011;11:554.
237. Bansal N, Fischbacher CM, Bhopal RS, Brown H, Steiner MF, Capewell S. Myocardial infarction incidence and survival by ethnic group: Scottish Health and Ethnicity Linkage retrospective cohort study. BMJ Open 2013;3:e003415.
238. Bhopal RS, Humphry RW, Fischbacher CM. Changes in cardiovascular risk factors in relation to increasing ethnic inequalities in cardiovascular mortality: comparison of cross-sectional data in the Health Surveys for England 1999 and 2020. BMJ Open 2023;3:e003485.

239. Agyemang C, Kunst AE, Bhopal R, Anujuo K, Zaninotto P, Nazroo J, Nicolaou M, Unwin N, van Valkengoed I, Redekop WK, Stronks K. Diabetes prevalence in populations of South Asian Indian and African origins: a comparison of England and the Netherlands. Epidemiology 2011;22:563 – 567.
240. Agyemang C, Stronks K, Tromp N, Bhopal R, Zaninotto P, Unwin N, Nazroo J, Kunst AE. A cross-national comparative study of smoking prevalence and cessation between English and Dutch South Asian and African origin populations: the role of national context. Nicotine Tob Res 2010;12:557 – 566.
241. Mathur R, Hull SA, Badrick E, Robson J. Cardiovascular multimorbidity: the effect of ethnicity on prevalence and risk factor management. Br J Gen Pract 2021;61: e262 – e270.
242. Bhopal R, Fischbacher C, Vartiainen E, Unwin N, White M, Alberti G. Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data. J Public Health 2015;27:93 – 100.
243. Glenday K, Kumar BN, Tverdal A, Meyer HE. Cardiovascular disease risk factors among five major ethnic groups in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2016;13:348 – 355.
244. Agyemang C, Ujcic-Voortman J, Uitenbroek D, Foets M, Droomers M. Prevalence and management of hypertension among Turkish, Moroccan and native Dutch ethnic groups in Amsterdam, the Netherlands: the Amsterdam Health Monitor Survey. J Hypertens 2006; 24:2169 – 2176.
245. El Fakiri F, Bruijnzeels MA, Foets MM, Hoes AW. Different distribution of cardiovascular risk factors according to ethnicity: a study in a high risk population.
246. J Immigrant Minority Health 2018;10:559 – 65.
247. Hempler NF, Diderichsen F, Larsen FB, Ladelund S, Jorgensen T. Do immigrants from Turkey, Pakistan and Yugoslavia receive adequate medical treatment with beta-blockers and statins after acute myocardial infarction compared with Danish-born residents? A register-based follow-up study. Eur J Clin Pharmacol 2020;66: 735 – 742.
248. Regidor E, de La Fuente L, Martinez D, Calle ME, Dominguez V. Heterogeneity in cause-specific mortality according to birthplace in immigrant men residing in Madrid, Spain. Ann Epidemiol 2008;18:605 – 13.
249. Schofield P, Saka O, Ashworth M. Ethnic differences in blood pressure monitoring and control in south east London. Br J Gen Pract 2011;61:190 – 196.
250. Regidor E, Ronda E, Pascual C, Martinez D, Elisa Calle M, Dominguez V. [Mortality from cardiovascular diseases in immigrants residing in Madrid]. Med Clin 2019;132: 621 – 624.
251. Bo A, Zinckernagel L, Krasnik A, Petersen JH, Norredam M. Coronary heart disease incidence among non-Western immigrants compared to Danish-born people: effect of country of birth, migrant status, and income. Eur J Prev Cardiol 2020;22:1281 – 1289.
252. Lozano Sanchez ML, Leal Hernandez M, Abellan Huerta J, Gomez Jara P, Ortin Ortin EJ, Abellan Aleman J. [Cardiovascular risk of immigrants living in Spain according to origin years of stay]. Aten Primaria 2023;45:92 – 100.

Capitolul 6. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Angela Tcaciuc, Valeriu Revenco, Livi Grib, Andrei Popov

6.1. Hipertensiunea arterială

Definiție și clasificare

Hipertensiunea arterială (HTA) este un sindrom clinic definit prin creșterea persistentă a valorilor tensiunii arteriale sistolice (TAS) ≥140 mmHg și/sau diastolice (TAD) ≥90 mmHg la subiecții care nu se află sub tratament antihipertensiv (conform Organizației Mondiale a Sănătății și a Societății Internaționale de Hipertensiune 1999) [1].

În acest capitol termenul „hipertensiune/tensiune arterială" va fi atribuit în exclusivitate valorilor măsurate în circuitul sistemic.

HTA **esențială** sau primară, o formă de hipertensiune cu cauză necunoscută, dar la apariția sa contribuie o serie de mecanisme, adesea intricate, care determină creșterea debitului cardiac sau a rezistenței vasculare periferice. Din punct de vedere fiziopatologic, hipertensiunea este o boală heterogenă. Factorii, care contribuie la apariția HTA esențiale, sunt genetici, neurogeni, de mediu, hormonali, hemodinamici, comportamentali, socio-economici și psihosociali. Această formă constituie aproximativ 90 % din toate cazurile de hipertensiune.

HTA **secundară** are o cauză identificabilă, potențial tratabilă, constituind aproximativ 10 % din cazuri.

Principalele cauze ale HTA secundare sunt:

1. **Renale**
   a. **Renoparenchimatoase:**
   - glomerulonefrită cronică
   - glomerulonefrită acută
   - pielonefrită cronică
   - nefrită interstițială
   - nefropatie obstructivă
   - nefrolitiază
   - nefropatie diabetică
   - nefropatie din bolile de sistem (lupus eritematos sistemic, scleroză sistemică etc.)
   - rinichiul polichistic
   - hidronefroză
   - amiloidoză renală
   - tuberculoză renală

   b. **Renovasculare:**
   - ateroscleroza arterelor renale

- displazie fibromusculară de artere renale
- aortoarterită; tromboembolism de artere renale
- anomalii de dezvoltare de arteră (hipoplazie, anevrism)
- comprimarea din exterior a arterei (tumoare, hematom, țesut fibros)
- nefroptoză

2. **Endocrine:**
   - feocromocitom
   - tumoră cromafină extraadrenală
   - hiperproducție de glucocorticoizi (sindrom Cushing)
   - hiperproducție de mineralocorticoizi (sindrom Conn)
   - enzimopatii congenitale
   - tireotoxicoză
   - acromegalia
   - hiperparatireoza
   - tumori secundare de renină (în special renale)
3. **Hemodinamice (cardiovasculare):**
   - coarctația de aortă
   - sindrom hiperkinetic beta-adrenergic
   - ateroscleroza aortei
   - insuficiență aortică gravă
   - canal arterial persistent
   - fistule arteriovenoase
   - eritremie
   - bloc atrioventricular complet
4. **Afecțiuni ale sistemului nervos** (neurogene):
   - tumori cerebrale
   - traume cerebrale
   - encefalite (meningoencefalite)
   - hemoragii subarahnoidale
   - sindrom diencefalic
   - stenoza arterelor cerebrale cu ischemia creierului
   - neurita nervului glosofaringin
   - sindrom Guillain-Barre
   - disautonomie
5. **Exogene:**
   - intoxicații cu plumb, cadmiu, taliu
   - utilizarea glucocorticoizilor
   - utilizarea mineralocorticoizilor
   - contraceptive orale
6. **HTA în sarcină** [13, 25].

Tabelul 6.1. Comparație a pragurilor de măsurare a tensiunii arteriale în oficiu, la domiciliu și ambulatoriu pentru tensiune arterială crescută și hipertensiune arterială

	TA în oficiu	**TA la domiciliu**	**MATA diurnă**	**MATA 24h**	**MATA nocturnă**
Valori de referință	**(mmHg)**	**(mmHg)**	**(mmHg)**	**(mmHg)**	**(mmHg)**
TA non-elevată	<120/70	<120/70	<120/70	<115/65	<110/60
TA elevată	120/70–<140/90	120/70–<135/85	120/70–<135/85	115/65–<130/80	110/60–<120/70
Hipertensiune	≥140/90	≥135/85	≥135/85	≥130/80	≥120/70

Tabelul 6.2. Clasificarea clinică a hipertensiunii arteriale în funcție de valorile tensiunii arteriale (mmHg)

Categoria	**Sistolică**		**Diastolică**
Optimă	< 120	și	< 80
Normală	120 – 129	și/sau	80 – 84
Înalt normală	130 – 139	și/sau	85 – 89
HTA grad 1	140 – 159	și/sau	90 – 99
HTA grad 2	160 – 179	și/sau	100 – 109
HTA grad 3	≥ 180	și/sau	≥ 110
HTA sistolică izolată	≥ 140	și	< 90

Notă. *Categoria TA este determinată după cele mai mari valori ale TA, indiferent dacă sunt sistolice sau diastolice.*
HTA sistolică izolată este clasificată în gradul 1, 2 sau 3, conform valorilor TA sistolice ale intervalelor indicate [2].

Epidemiologie

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, HTA reprezintă, prin consecințele sale, (accident vascular cerebral (AVC), infarct miocardic, insuficiență cardiacă, boală renală) principala cauză de mortalitate în întreaga lume [1]. Prevalența HTA este în jur de 30-40% în populația generală la nivel mondial și este atestată la aproximativ un miliard de persoane. Este unul dintre principalii factori de risc cardiovascular (CV), iar mortalitatea este de aproximativ 7,1 milioane de decese pe an. Riscul de deces CV crește de două ori cu fiecare mărire a TA cu 20/10 mmHg, dar o scădere a TA medii cu 2 mmHg micșorează riscul CV cu până la 10 %. HTA este mai frecventă în țările dezvoltate (37,3%) comparativ cu cele în curs de dezvoltare (22,9%), dar numărul cel mai mare de hipertensivi în valoare absolută se regăsește în cele de la urmă. În România, prevalența hipertensiunii este aproximativ de 40% [3].

6.2. Etiopatogenia hipertensiunii arteriale

Fiziologie

Tensiunea arterială reprezintă presiunea exercitată de sângele circulant asupra pereților arterelor.

Tensiunea arterială sistemică este determinată de produsul dintre **debitul cardiac** și **rezistența vasculară periferică** [4].

Debitul cardiac este proporțional cu volumul bătaie și cu frecvența cardiacă. Volumul bătaie este determinat de: contractilitatea miocardului, frecvența și ritmul cardiac, presarcina, activitatea sistemului nervos autonom, competența valvelor cardiace. Presarcina este condiționată de volumul intravascular, de tonusul vascular și de capacitatea venoasă.

Rezistența vasculară periferică este rezistența întâmpinată de fluxul sangvin, fiind în legătură directă cu viscozitatea sangvină și cu lungimea segmentului arterial, și invers proporțională cu raza lumenului vascular Aceasta este influențată de modificările funcționale și organice ale arterelor mici (diametrul 100-400 μm) și ale arteriolelor [5].

Din punct de vedere fiziologic, debitul celor două ventricule este aproximativ identic, ventriculul drept are musculatură mai slabă, în consecință și presiunea sa intracavitară este mai mică și este contrabalansată de rezistențele mai scăzute din circulația pulmonară.

Debitul cardiac în condiții bazale, cum ar fi clinostatism, repaus și cel puțin după 12 ore de repaus fizic și digestiv, în mediu ambiant de 20°C variază între 4-7 l/min. cu o medie de 5,3 l/min. Unii autori consideră că este mai corect ca formula care exprimă debitul cardiac să includă vârsta, înălțimea și suprafața corporală. În acest sens, *Jegier* estimează debitul cardiac în funcție de parametrii indicați la 3,38 l/min/m² și respectiv indicele bătaie la 42,5 ml/m/m² suprafață corporală, la adultul norma, de 40-45 de ani [6].

Debitul cardiac prezintă variații fiziologice în raport de:

- Gen: debitul cardiac la femeie fiind cu 10 % mai mic decât la bărbatul de aceeași talie;
- Poziție, fiind mai redus în ortostatism, din cauza umplerii gravitaționale cu sânge a membrilor inferioare;
- Ciclul respirator, după o inspirație prelungită, debitul cardiac este scăzut, deși debitul bătaie crește;
- Starea fiziologică a organismului. Debitul cardiac crește după efort fizic, emoții, anxietate. După ingestia alimentară, el se majorează cu 15-20 %, iar în timpul sarcinii – cu 25-30 %;
- Creșterea valorilor debitului cardiac se înregistrează în condițiile temperaturii mediului ambiant peste 30 °C sau expunerii la altitudini de peste 3 500 m.

Debitul cardiac poate fi crescut prin următoarele mecanisme:

- Autoreglare heterometrică, creșterea presiunii diastolice de umplere, parametru care, prin alungirea fibrei miocardice, duce la intensificarea debitului-bătaie;
- Reducerea rezistenței vasculare periferice totale, ce se realizează prin:
  - micșorarea tonusului arteriolar;
  - scurtcircuitare arteriovenoasă;
  - micșorare a viscozității sângelui;
  - stimulare a zonelor reflexogene din peretele crosei aortice și de la nivelul bifurcației carotidei comune, prin intermediul hipoxiei;
  - acțiunea unor substanțe umorale, active vascular (adrenalina, bradikinina, serotonina);
  - elevarea temperaturii corpului care accelerează viteza de circulație a sângelui și, prin aceasta, debitul cardiac crește [6].

Etiopatogenia hipertensiunii arteriale esențiale

HTA esențială este sindromul hipertensiv cu o prevalență după unii autori de peste 95 %, fără o cauză unică identificabilă, responsabilă pentru creșterea valorilor TA, cu multiple mecanisme implicate în apariția acestei forme de hipertensiune arterială.

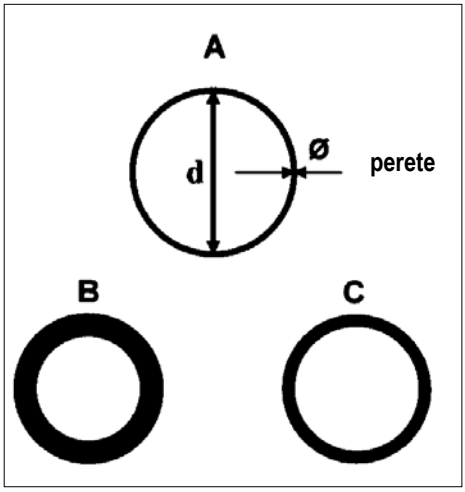
Mecanismele, care stau la baza apariției ei, sunt următoarele:

• Predispoziția genetică – studierea cauzei genetice a HTA primare a identificat cel puțin zece patologii monogenice responsabile de HTA. În toate patologiile hipertensive monogenice, calea comună finală a fost creșterea absorbției sodiului și retenția hidrosalină. Sindromul Liddle, cea mai studiată formă de HTA monogenică, are la bază mutații ale subunităților β și γ ale canalului de sodiu din celule epiteliale renale și din ductul colector, drept consecință, iar consecința este retenția hidrosalină. Hipertensiunea monogenică este rară și constituie < 1% din HTA. Există la moment argumente pentru implicarea factorilor genetici în HTA, cu existența familiilor de hipertensivi, la care această patologie este mai frecventă. Studiile au identificat variante genetice cu rol în succeptibilitatea la apariția bolii. HTA este de două ori mai frecventă la persoanele care au ambii părinți hipertensivi [14].

• Retenția de sodiu și de apă – se referă la alterarea dobândită sau moștenită a capacității rinichiului de a elimina sarea în exces, rezultată din alimentație. La persoanele normotensive, creșterea TA duce la mărirea natriurezei cu reducerea ulterioară a volumului plasmatic, însă la majoritatea celor hipertensivi aceeași cantitate de sare se elimină la valori mai mari ale TA și într-un timp mai îndelungat. Retenția de sare induce creșterea volemiei și ulterior a debitului cardiac, ca rezultat, se declanșează mecanisme care intensifică rezistența vasculară sistemică.

• **Remodelarea vasculară** este implicate în patogeneza și progresia HTA: disfuncția endotelială, remodelarea vasculară și rigiditatea arterială. La variațiile TA se exercită un stres tangențial și stres pulsatil asupra peretelui arterial de unda sfigmică, ca rezultat, endoteliul vascular eliberează oxid nitric (substanță cu proprietăți vasodilatatoare). La cei hipertensivi s-a constatat o reducere a răspunsului vasodilatator dependent de oxidul nitric. Un alt produs vasoactiv eliberat de endoteliul vascular este endotelina 1, un peptid cu efect vasoconstrictor asupra musculaturii netede vasculare ce duce la creșterea tensiunii arteriale.

• La cei hipertensivi, arborele vascular și microcirculația suportă modificări structurale și funcționale care formează un cerc vicios, contribuind la întreținerea și progresia HTA, deci are loc remodelarea vasculară hipertensivă reprezentată prin creșterea grosimii medii în raport cu diametrul lumenului vascular. Arterele mici normalizează stresul parietal prin vasoconstricție și rearanjarea celulelor musculare netede în jurul lumenului arterial cu diametru mai mic – remodelare eutrofică (raportul medie/lumen crește fără a mări și aria de secțiune a mediei, ceea ce la nivelul segmentelor distale determină intensificarea rezistenței vasculare – marca hemodinamică a HTA diastolică). Arterele mari, ca răspuns la valorile crescute ale TA, se remodelează – se produce hipertrofia musculaturii netede cu creșterea grosimii parietale, dar se mai acumulează și proteine ale matricii extracelulare (colagen, fibronectină) ce contribuie la rigiditatea arterială (marca hemodinamică a HTA sistolică).



d: diametral luminal; ∅ diametrul peretelui arterial

Figura 6.1. Reprezentarea schematică a procesului de remodelare vasculară în prezența HTA: A – arteră cu aspect normal, *diametrul vasului cu aspect normal, grosimea peretelui nemodificată,* ***B – remodelare hipertrofică,*** *are loc creșterea raportului dintre grosimea parietală și lumenul vascular prin îngroșarea peretelui arterial și reducerea diametrului luminal;* ***C – remodelare eutrofică,*** *creșterea raportului dintre grosimea parietală și diametrul lumenal pe seama reducerii lumenului vascular. Deși peretele vascular se îngroașă aria de secțiune a peretelui rămâne aceeași ca urmare a reorganizării celulelor în jurul unui lumen mai îngust.*

• **Hiperactivitatea sistemului nervos simpatic.** La adultul tânăr cu HTA, mecanismele implicate sunt creșterea frecvenței cardiace și a debitului cardiac, a nivelului plasmatic și urinar de norepinefrină și a hiperactivității simpatice ner-

voase periferice. Majorarea activității simpoatoadrenergice la pacienții obezi, cu apnee în somn, cu diabet zaharat de tip 2, cu boala renală cronică, cu insuficiența cardiacă este rezultatul disfuncției baroreflexe cu dezactivarea influențelor inhibitorii asupra tonusului simpatic central, intensificarea influențelor excitatorii a chemoreceptorilor carotidieni, aferențe renale, creșterea nivelelor circulante de angiotensină II. În cazul pacienților cu apnee în somn, episoadele repetate de hipoxemie și hipercapnie cresc tonusul simpatic prin activarea chemoreceptorilor arteriali. Chemoreceptorii sunt celule sensibile la lipsa de oxigen, exces de bioxid de carbon, exces de ioni de hidrogen. Acești receptori excită fibre nervoase care, împreună cu fibrele baroreceptoare, trec prin nervii Hering și prin nervii vagi spre centrul vasomotor din trunchiul cerebral. Semnalele transmise de la chemoreceptori excită centrul vasomotor, care comandă creșterea presiunii arteriale [10].

• **Factori neurogeni.** Multiple variabile hemodinamice precum TA, rezistența vasculară, debitul cardiac, frecvența cardiacă sunt reglate de tonusul simpatic și parasimpatic cardiovascular. Structurile nervoase principale sunt: hipotalamusul, nucleii tractului solitar, centrul vasomotor bulbar. Hipotalamusul este sediul secreției vasopresinei cu efect vasoconstrictor, de creștere a TAD. Centrul vasomotor bulbar reglează tonusul vascular, în timp ce nucleii tractului solitar inhibă centrul vasomotor bulbar, în jurul acestora aflându-se receptori alfa și imidazolinici (locul acțiunii clonidinei și moxonidinei) cu un rol în reducerea activității simpatice. Sistemul nervos simpatic influențează debitul cardiac, tonusul vascular, reabsorbția renală de sodiu, eliberarea de renină și este implicat în sensibilitatea mărită la catecolamine. Există unele variante specifice de gene implicate în codarea receptorilor α_2 și β_2. Orice condiție care determină hiperreactivitate simpatică prin intermediul catecolaminelor duce la creșteri tranzitorii ale TA la o persoană normotensivă sau la măriri paroxistice ale TA pe fundalul unei HTA cronice stabile. Baroreceptorii din sinusul carotidian și crosa aortică sunt alți factori neurogeni care intervin în reglarea TA, realizând adaptarea valorilor tensionale la o TA constantă. La hipertensivii vechi se pierde sensibilitatea baroreceptorilor și ei pot tolera bine valori ale TA peste 200 mmHg, devenind simptomatici la scăderea TA. Factorii neurogeni au o importanță la tinerii cu HTA, cu răspuns bun la tratament cu beta-blocante. Activitatea simpatică mărită în orele dimineții pare să fie implicată în creșterea morbidității și a mortalității cardiovasculare în primele ore ale dimineții [13].

• **Hiperactivitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron** joacă rolul central în patogeneza HTA esențiale, intervenind la o 1/3 din hipertensivi. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron contribuie la reglarea presiunii arteriale prin proprietățile vasoconstrictoare ale angiotensinei II și prin retenția de sodiu produsă de aldosteron. Angiotensina II este o substanță vasoconstrictoare puternică care acționează în mod normal la nivelul mai multor arteriole în același timp,

crescând rezistența periferică totală și, implicit, presiunea arterială. Secreția de renină din aparatul juxta-glomerular este stimulată de scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă și de vasoconstricție (α-receptori din arteriola aferentă), de β receptorii renali și de reducerea de ioni de Na^+ la nivelul maculei densa. Ea acționează asupra angiotensinogenului produs de ficat, transformându-l în angiotensina-I, care, la rândul său, sub acțiunea enzimei de conversie produsă de plămâni și de alte țesuturi, precum și a altor enzime (chimaze, tripsină, peptidaze) îl transformă în angiotensina-II, cu importante efecte vasculare [13].

Efectele fiziologice ale angiotensinei II sunt:

- vasoconstricția arterială puternică (de 40 ori mai puternică decât cea produsă de adrenalină);
- reabsorbția de sodiu în tubul renal proximal;
- eliberare de aldosteron, urmată de creșterea absorbției de sodiu și a eliminării de potasiu în tubul distal al nefronului;
- creșterea descărcării de impulsuri eferente simpatice;
- efecte asupra sistemului nervos: stimularea centrului setei, eliberarea de hormon antidiuretic, creșterea tonusului simpatic;
- hipersecreția de adrenalină și noradrenalină de suprarenale;
- creșterea secreției de hormon antidiuretic, urmată de retenția de apă;
- efect (mitogen) de stimulare a hiperplaziei celulare, drept consecință are loc hipertrofia cardiovasculară [18, 26].

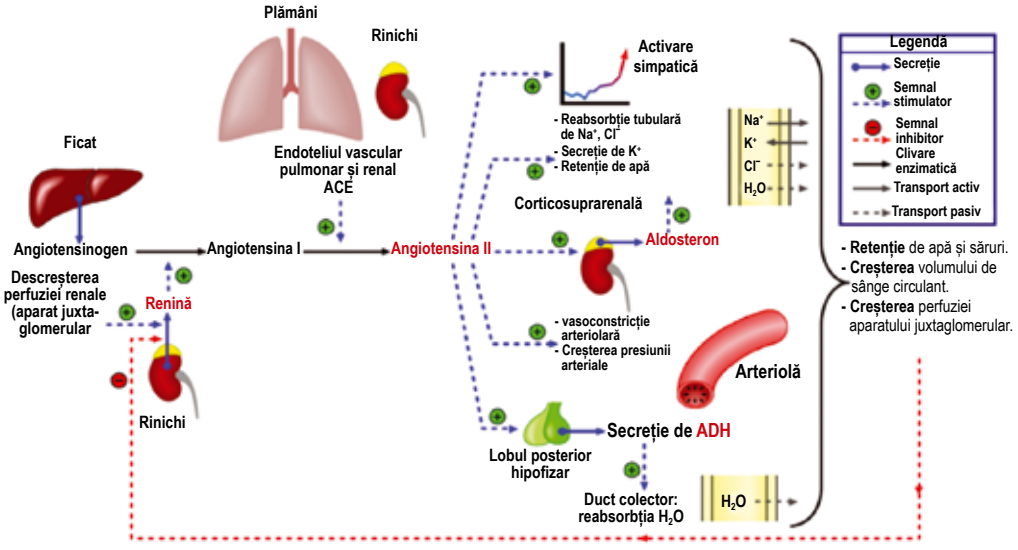


Figura 6.2. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Efectele angiotensinei II sunt mediate de receptorii AT_1, responsabili de efectele fiziopatologice mai sus menționate, și de AT_2 cu rol contrareglator vasodilatator, antiproliferativ și, posibil, antiischemic.

Aldosteronul este un alt element important al SRAA, fiind descărcat din glanda suprarenală, având ca stimul angiotensina II. Aldosteronul acționează la nivel renal, crescând reabsorbția de sodiu, de clor și secreția de K^+ și de H^+. În plus, potențează acțiunile angiotensinei II mediate de receptorii AT_1 și contribuie la fibroza miocardică și la disfuncția baroreceptorilor [26].

• **Hiperinsulinemia sau rezistența la insulină.** Rezistența la insulină se referă la incapacitatea organismului de a asigura o rată normală de captare a glucozei ca răspuns la insulină. Insulinorezistența apare la nivelul mai multor organe cum ar fi: ficat, țesut adipos, celule endoteliale, mușchi scheletic. Pe măsura progresiei insulinorezistenței, apare un alt marker al acesteia – hiperinsulinemia. Studii prospective au arătat că hipertensiunea apare mai frecvent la persoanele cu hiperinsulinemie, decât la cei cu nivele normale de insulină [13].

Hiperinsulinemia crește valorile TA prin unul sau mai multe din următoarele mecanisme:

1. Retenția renală de sodiu.
2. Creșterea activității simpatice.
3. Hipertrofia mușchilor netezi din peretele vascular sub acțiunea mitogenă a „insulinei”.
4. Modificarea transportului ionic transmembranar, ce duce la creșterea concentrației calciului în citozol [5, 7, 8, 9].

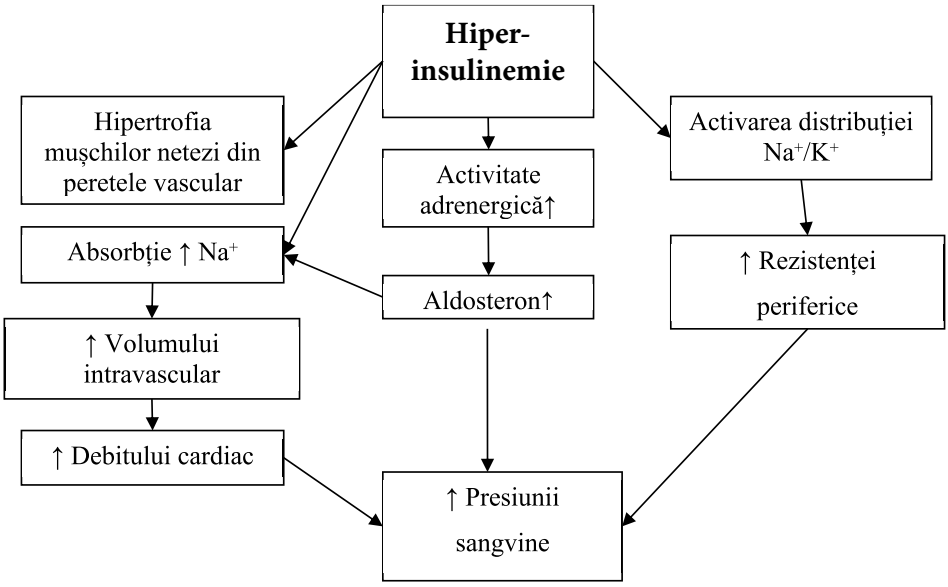


Figura 6.3. Rezistența la insulină și impactul ei asupra presiunii sangvine

Cresc valorile TA și amplifică riscul apariției HTA următorii **factori de mediu**:

- **Obezitatea** este o cauză majoră în HTA esențială. Mecanismele implicate sunt: creșterea activității SNS, activarea sistemului renin-angiotensină-aldosteron, compresiunea rinichilor cu grăsimea acumulată în jurul lor. Leptina – hormon peptidic sintetizat de adipocite – acționează asupra hipotalamusului inhibând apetitul. De asemenea, ea intervine în metabolismul glucozei prin creșterea sensibilității la insulină și prin intensificarea activității SNS. A fost demonstrat că la șobolanii cu niveluri crescute de leptină, comparabile cu nivelurile crescute de leptină la pacienții sever obezi, se înregistra intensificarea activității SNS și a TA. Obezitatea viscerală duce la compresiunea rinichilor, care afectează presiunea de natriureză și favorizează hipertensiunea.
- **Sedentarismul –** hipodinamia duce la obezitate.
- **Consum de alcool în doze mari –** 50% dintre dependenți de alcool au valori crescute de tensiune arterială.
- **Aport crescut de sare –** duce la retenție de lichide și la expansiune volemică.
- **Stresul –** ca răspuns la stres, are loc stimulare simpatică excesivă.
- **Fumatul** – tutunul crește eliberarea de noradrenalină, care contribuie la mărirea TA, stimulează ateroscleroza. La arderea unei țigarete fără filtru se elimină 1,0-2,5 mg de nicotină. Pătrunzând în sânge, contribuie la elevarea tensiunii arteriale, a spasmului vascular, la majorarea frecvenței cardiace. Fumatul unei țigarete duce la o creștere a nivelului de catecolamine și a TA până la 15 minute. La monitorizarea ambulatorie a fost demonstrat că fumătorii (inclusiv cei din categoria „normală" a TA) au tensiunea medie diurnă mai mare decât nefumătorii [11]. Tabagismul este un factor de risc în apariția cardiopatiei ischemice, a bolii obliterante a arterelor membrelor inferioare. Este știut că persoanele care au început să fumeze la vârstă tânără, în 70% din cazuri continuă să fumeze cel puțin 40 de ani. Studiile, ce au avut ca scop elucidarea acțiunii fumatului asupra vaselor, au demonstrat influența negativă directă asupra endoteliului.
- **Obiceiuri familiare** alimentare – aport crescut de glucide, de grăsimi saturate [26].

6.3. Diagnosticul hipertensiunii arteriale

Diagnosticul HTA include nu numai stabilirea valorilor TA crescute, dar și identificarea unor posibile cauze de HTA secundară, aprecierea riscului cardiovascular total pentru o perioadă de zece ani, riscului adițional, stabilirea semnelor de afectare a organelor-țintă mediate de hipertensiune și determinarea existenței afecțiunilor cardiovasculare sau renale constituite (condiții clinice asociate).

Planul de diagnostic:

1. Măsurări repetate ale valorilor TA.
2. Anamneza.
3. Examenul fizic.
4. Investigații paraclinice.

Măsurarea tensiunii arteriale

La măsurarea valorilor TA se vor respecta anumite condiții:

- Să nu se consume cafea cu cel puțin o oră înaintea examinării;
- Să nu se fumeze cu minimum 15 min. înaintea examinării;
- Să nu administreze substanțe simpatomimetice;
- Determinarea TA se va efectua la 5 min. de la începutul repausului, în poziție șezândă;
- Manșeta folosită trebuie să aibă 2/3 din lungimea brațului (12-13 cm lățime și 35 cm lungime);
- Așezarea manșetei la nivelul inimii, indiferent de poziția pacientului;
- Stetoscopul să fie situat la 1-2 cm sub marginea inferioară a manșetei;
- Să se comprime și să se decomprime lent manșeta;
- Se umflă camera la presiune rapid, până la o presiune cu 20 mmHg mai mare decât cea sistolică, se dezumflă camera de presiune cu 3 mmHg/s;
- La prima vizită se ia TA la ambele brațe, dacă cifrele diferă, se ia în considerare valoarea mai mare a TA;
- La fiecare vizită se fac cel puțin două determinări la 5 min. distanță între ele;
- La persoanele hipertensive cu diabet zaharat, vârstnici să se măsoare TA la 1 și 3 min. după trecere în ortostatism;
- Din cauza că valorile TA nu sunt constante și au o variabilitate spontană, circadiană, sezonieră pentru stabilirea diagnosticului de HTA este necesar de efectuat măsurători repetate cel puțin două măsurători la o vizită, pe perioade mai lungi de timp – cel puțin 2-3 vizite la interval de 2-3 săptămâni. În caz de valori TA sever crescute, diagnosticul se poate baza pe un singur set de măsurători [2].

Măsurarea valorilor TA se poate face:

- de către personalul medical în cabinetul medical;
- de către pacient la domiciliu;

- automat (monitorizare ambulatorie automată – Holter) pe o perioadă de 24 de ore.

Valorile TA măsurate la cabinet sunt apreciate ca valori de referință, iar pentru a elimina efectul de „halat alb", se va efectua monitorizarea ambulatorie automată a TA (Holter). În plus, acest tip de măsurate a TA permite o mai bună apreciere a răspunsului la tratamentul antihipertensiv, furnizează informații legate de variabilitatea zi-noapte a valorilor TA, profilul TA diurn și nocturn, creșterea TA matinale. O scădere a valorilor TA cu 10-20 % în timpul somnului față de valorile TA pe parcursul perioadei active este considerată normală.

Indexul de dipping reprezintă scăderea relativă nocturnă a valorilor TA și este definit ca micșorarea procentuală a valorilor TA medii nocturne față de valoarea TA medie diurnă.

$$\textbf{Dipping} = \frac{TAS\ mediediurnă - TAS\ medie\ nocturnă}{TASmedie\ diurnă}$$

Clasificarea profilului de dipping:

- Tip dipper – scăderea valorilor TA cu 10-20 % pe durata somnului;
- Tip non-dipper – scăderea valorilor TA < 10 % pe durata somnului;
- Tip extrem dipper – scăderea valorilor TA > 20 % pe durata somnului;
- Tip riser – creșterea valorilor TA pe durata somnului.

Profilul nondipper este asociat cu creșterea riscului pentru dezvoltarea hipertrofiei de ventricul stâng, infarctului miocardic acut, AVC, albuminuriei și progresia către afectare renală în stadiu final [12].

Valorile medii ale TA obținute prin diferite tipuri de măsurători vor fi diferite, astfel încât interpretarea lor se va face conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie.

Tabelul 6.3. Valorile-limită ale TA în funcție de tipul de măsurare

Valorile-limită ale TA dincolo de care se poate vorbi despre HTA pentru diferite tipuri de măsurători	
Definiția HTA bazată pe valorile TA măsurate în cabinet	
TA în cabinet	≥140/90 mmHg
Definiția HTA bazată pe valorile TA măsurate prin ABPM	
Media TA pe 24 de ore	≥ 130/80 mmHg
Media TA ziua (veghe)	≥135/85 mmHg
Media TA nocturnă (pe durata somnului)	≥120/70 mmHg
Definiția HTA bazată pe valorile TA măsurate prin HBPM	
TA prin monitorizare la domiciliu	≥135/85 mmHg

ABPM – Ambulatory blood pressure monitoring−monotorizarea ambulatorie automată a valorilor TA; HBPM – Home blood pressure monitoring – monitorizare TA la domiciliu (de către bolnav) [2].

Principalul avantaj al monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale este că furnizează un număr mare de măsurători ale TA la distanță de mediul medical, reprezentând o metodă de evaluare mai sigură decât măsurarea TA în cabinet [2].

Indicații clinice ale monitorizării TA în afara cabinetului în scop diagnostic:

- Variabilitate importantă a valorilor TA măsurate în cabinetul medical;
- Suspiciune de HTA de „halat alb":
  - HTA grad I în cabinet;
  - Valori TA mari în cabinet la indivizi fără afectarea organelor-țintă (AOȚ) și cu risc CV mic;
- Suspiciune de HTA mascată:
  - Valori TA normal-înalte în cabinet;
  - Valori normale ale TA în cabinet la pacienți cu AOȚ și risc CV total înalt;
- Suspeciune de rezistență la tratamentul antihipertensiv;
- Episoade de hipotensiune (la vârstnici, diabetici) posturală, postprandială, indusă de siestă sau de medicamente;
- TA crescută la cabinet la gravide sau suspeciune de preeclampsie [2].

Forme specifice de HTA

Monitorizarea ambulatorie a valorilor TA a permis individualizarea a două situații particulare:

➢ **HTA de „halat alb"** sau **„izolată de cabinet medical"**

Se manifestă doar în cabinetul medical (valori >140/90 mmHg la cel puțin trei vizite), în timp ce valorile măsurate ambulator sunt normale. Are o prevalență de 13-32 %, conform diferitor studii cu precădere la genul feminin și la nefumători. Descoperirea acestei forme de HTA impune investigarea pacientului pe linie metabolică și cel puțin modificarea stilului de viață.

➢ **HTA „mascată"** sau **ambulatorie**

Pacienții au valori normale ale TA în cabinetul medical, dar majorate în ambulator. Prevalența acestei forme de HTA este similară cu cea a HTA de „halat alb", dar riscul CV este foarte mare, fiind apropiat de cel al pacienților cu valori TA crescute constant. Apare mai frecvent la bărbați tineri, la cei supuși stresului fizic și psihic, consumă de alcool, suferă de obezitate, de diabet. Evoluția este, de cele mai multe ori, asimptomatică, așa că pacienții nu conștientizează consecințele afectării progresive a organelor-țintă timp de 10-20 de ani. Crește riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare de două ori față de normotensivii adevărați [2].

Anamneza

HTA are o evoluție îndelungată, manifestările clinice sunt legate de modificările și de complicațiile apărute din partea organelor-țintă.

Anamneza presupune colectarea următoarelor simptome:

- Simptome tipice: cefalee frontooccipitală cu caracter constrictiv, frecvent matinală.
- Manifestări neurologice: iritabilitate, anxietate, astenie, depresie, tulburări de mers și de echilibru.
- Tulburări de vedere și auditive: tinitus, amețeli, vedere cețoasă, fosfene, acufene etc.
- Determinarea vechimii valorilor TA crescute și nivelul lor, tratamentul antihipertensiv prescris anterior și eficacitatea lui.
- Posibile cauze iatrogene: medicație contraceptivă, corticosteroidă, antiinflamatoare nonsteroidiene, vasoconstrictoare.
- Modul de viață și de muncă: obiceiuri alimentare (aport crescut de sare, de alcool, de grăsimi saturate). Stres psihoemoțional, tabagism.
- Antecedente personale patologice: boli cu impact cardiovascular – diabet zaharat, hipercolesterolemie, boli renale, complicațiile HTA (AVC, angină pectorală, infarct miocardic etc.) [23].

Examenul fizic

Examenul general:

- Tipul constituțional frecvent hiperstenic, picnic obez de tip android;
- Faciesul: pletoric (frecvent) în HTA esențială; palid – în HTA renală și esențială renalizată;
- Se determină greutatea și înălțimea pacientului, se calculează indicele de masă corporală (greutatea (kg)/înălțime (m));
- Circumferința taliei se măsoară la mijlocul distanței dintre marginea ultimei coaste și spina iliacă anterosuperioară. Independent de greutate, parametrul dat indică sindromul metabolic sau risc de a dezvolta diabet zaharat de tip 2. La bărbați > 94 cm, la femei >80 cm indică obezitate abdominală;
- Se determină prezența edemelor (dovada decompensării biventriculare) [23, 27].

Examenul sistemului cardiovascular:

- Cordul: șocul apexian – dinamic amplu, deplasat în hipertrofie ventriculară stângă;
- Accentul zgomotului II în focarul aortei;
- Suflu sistolic funcțional endoapexian de grad mic-mediu de ejecție;
- Existența zgomotelor cardiace III și IV, mai ales dacă mai sunt și distensia jugularelor, raluri pulmonare de stază, hepatomegalie, prezența edemelor periferice semnifică insuficiență cardiacă [27].

Examenul vaselor periferice:

- Turgescența venelor jugulare la pacient hipertensiv atestă decompensare biventriculară;
- Palparea și auscultația arterelor carotide – sufluri în caz de stenoze ateromatoase;
- Palparea și auscultația aortei utilă în anevrism ± disecție de aortă; coarctație de aortă + palparea și auscultarea suflurilor pe colateralele toracice;
- Palparea și auscultația aortei abdominale și arterelor renale – sufluri sistolo-diastolice (continue) în caz de stenoze locale de diverse etiologii.

Examenul rinichilor:

- Palpare: mărimea și mobilitatea rinichilor, formațiuni patologice (tumori, rinichi polichistic), dureri
- Auscultație: suflurile arterelor renale

Examenul neurologic:

- Atenție la simetria facială, examenul pupilelor și al modificărilor globilor oculari:
  - Nistagmusului, tulburărilor de echilibru și de coordonare a mișcărilor;
  - Testării reflexelor osteotendinoase (ROT), a reflexelor cutanate [23, 27].

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice furnizează date care atestă prezența factorilor de risc adiționali, evidențiază cauzele de HTA secundară sau absența ei, prezența de afectare a organelor-țintă. Investigațiile se efectuează începând cu cele mai simple și progresând către cele mai complexe.

Teste de rutină:

- Hemoglobina și hematocritul;
- Glucoza plasmatică a jeun;
- Colesterolul total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceridele;
- Sodiul și potasiul seric;
- Acidul uric seric;
- Creatinina serică cu estimarea ratei filtrării glomerulare (RFG);
- Analiza de urină: examinare microscopică, proteine urinare prin testul cu dipstick; test pentru microalbuminurie;
- EKG în 12 derivații [2].

Teste adiționale bazate pe anamneză, pe examenul fizic și pe rezultatele din testele de rutină:

- Hemoglobina A1c (dacă glucoza a jeun >5,6 mmol/L (102 mg/dL) sau diabet diagnosticat anterior);
- Proteinuria cantitativă (dacă testul cu dipstick este pozitiv), concentrația Na^+ și K^+ urinar și raportul lor;

- Monitorizarea 24 de ore a TA la domiciliu și ambulator;
- Ecocardiograma;
- Monitorizarea Holter în caz de aritmii;
- Testul de efort;
- Ultrasonografia arterelor carotide;
- Ultrasonografia arterelor periferice/abdominale;
- Velocitatea undei pulsului;
- Indicele gleznă-braț;
- Examinarea fundului de ochi.

➢ **Teste pentru evaluare extinsă**

- Investigații suplimentare pentru afectarea cerebrală, cardiacă, renală, vasculară, obligatorie în HTA rezistentă sau complicată.
- Investigarea cauzelor de HTA secundară, când este sugerată de anamneză, de examenul fizic, de testele de rutină sau suplimentare [2].

Semnificația și importanța testelor efectuate

Testele de sânge

Se recoltează după repaus alimentar pentru a obține un nivel al glucozei din sânge a jeun și un profil lipidic corect.

Electroliții. Un rol important îl are determinarea potasemiei: niveluri crescute pot semnifica afectare renală, mai ales în cazul creșterii valorilor creatininei. Valori scăzute pot apărea din cauza hiperaldosteronismului.

Glucoza a jeun. Dacă este ridicată, poate fi un indicator de toleranță scăzută la glucoză sau în cazul valorilor crescute semnificativ indică prezența diabetului zaharat. Măsurarea hemoglobinei glicozilate ar putea stabili un nivel ridicat al glucozei pe termen lung și astfel să permită stabilirea unui diagnostic corect.

Creatinina serică și ureea. Niveluri crescute sunt sugestive pentru o boală de rinichi. Creatinina se utilizează la calcularea RFG.

Lipidele. Nivelurile crescute de LDL-colesterol și scăzute de HDL-colesterol sunt asociate cu risc cardiovascular crescut. Valorile crescute de LDL colesterol pot impune inițierea tratamentului cu statine.

Teste funcționale hepatice. Deoarece anumite medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale pot afecta funcția hepatică, este importantă evaluarea inițială.

Sumarul urinei

Dacă este prezentă **albuminuria**, ea poate fi un indiciu al unei boli de rinichi și este asociată cu un risc crescut de apariție a unor evenimente cardiovasculare.

Leucocituria și hemoglobinuria: prezența lor poate fi un indiciu al existenței infecției tractului urinar, calculi renali ș.a.

Electrocardiograma

Electrocardiograma poate identifica un infarct miocardic sechelar sau semne de hipertrofie de atriu și de ventricul stâng, care este dovada afectării organului-țintă și impune necesitatea unui control al tensiunii arteriale. Prezența aritmiilor cardiace, cum ar fi fibrilația atrială, ar indica necesitatea utilizării anumitor medicamente sau identificarea blocurilor atrioventriculare ar limita utilizarea beta-blocantelor, blocantelor canalelor de calciu non-dihidropiridinice.

Afectarea organelor-țintă

Organele-țintă sunt acelea la nivelul cărora HTA accelerează un proces de leziune ce are ca rezultat insuficiență, dizabilitate și deces de cauză cardiovasculară. La pacienții hipertensivi, afectarea organelor-țintă se dezvoltă cel mai probabil printr-un proces accelerat de ateroscleroză, care este markerul hipertensiunii necontrolate. Peste 50 % de pacienți fără tratament antihipertensiv eficient decedează din cauza bolii coronariene sau a insuficienței cardiace congestive, 13 % prin AVC și 10-15 % din cauza insuficienței renale.

Ghidurile de tratament actuale subliniază necesitatea de evaluare amănunțită a afectării organului țintă. Afectarea organului-țintă trebuie să fie inclusă în evaluarea riscului cardiovascular global al pacientului cu hipertensiune arterială. Dincolo de afectarea cardiacă, cerebrală, oculară și renală, vasele mari, precum aorta, pot fi direct afectate, cu dezvoltare de anevrism și disecție.

Consecințele acțiunii hipertensiunii arteriale asupra cordului

Ca urmare a creșterii postsarcinii, asociată cu rezistență vasculară sistemică crescută, are loc suprasolicitarea cordului prin presiune, astfel, apare hipertrofia miocitară de tip concentric (cu dispoziție în paralel a sarcomerelor). La apariția hipertrofiei ventriculare stângi contribuie și factorii neurogeni (catecolamine), sistemul renină-angiotensină-aldosteron (angiotensina II are efect profibrotic și mitogen), vârsta. Acest fapt explică rolul benefic al β-blocantelor și al IECA în prevenția și regresia hipertrofiei ventriculului stâng.

Un moment important în dezvoltarea hipertrofiei ventriculului stâng revine fibrozei miocardice, ce perturbă funcția diastolică. Creșterea colagenului interstițial duce la rigidizarea miocardului cu impact asupra relaxării și compromite funcția diastolică. Astfel, funcția sistolică (debitul cardiac) se menține normal, în timp ce funcția diastolică este prima modificată (afectarea umplerii ventriculare) [15].

Hipertrofia ventriculului stâng (HVS) induce creșterea necesităților de oxigen prin modificarea raportului capilare/masă irigată (numărul de capilare nu crește odată cu hipertrofia miocitelor), ca rezultat survine ischemia predominant în zona subendocardică, cu frecvente infarcte miocardice în regiunea dată.

Pacientul hipertensiv face mai frecvent boală coronariană ischemică și infarct transmural prin ateroscleroză accelerată a coronarelor epicardice. Prezența HVS agravează prognosticul pacientului hipertensiv cu infarct miocardic acut, acesta fiind expus unui risc mai mare de aritmie și de moarte subită din cauza neomogenității electrice a miocardului hipertrofiat (zone de fibroză) sau a diselectrolitemiilor cauzate de tratament antihipertensiv.

Afectarea cardiacă a pacientului hipertensiv poate fi depistată prin examen clinic, electrocardiografic sau metode imagistice.

Electrocardiograma standard este un test de rutină a pacientului hipertensiv, are o specificitate bună, dar o sensibilitate redusă pentru identificarea hipertrofiei ventriculare stângi. ECG subdiagnostică HVS la pacienții cu obezitate, pleurezie, bronhopneumopatie cronică obstructivă, pericardită cronică, anasarca. Pentru determinarea HVS există variate criterii electrocardiografice: criteriul Socolov-Lyon (SV_1 + $RV_{5-6} \geq 35$ mm), în cazul deviației axiale stângi R în aVL >11mm, criteriul McPhie (suma celor mai înalte unde R și S în precordiale >45 mm), criteriul de voltaj Cornell, mai ales la pacienții obezi (SV_3 +$RV_1 \geq 20$ mm la femei și >28 mm la bărbați).

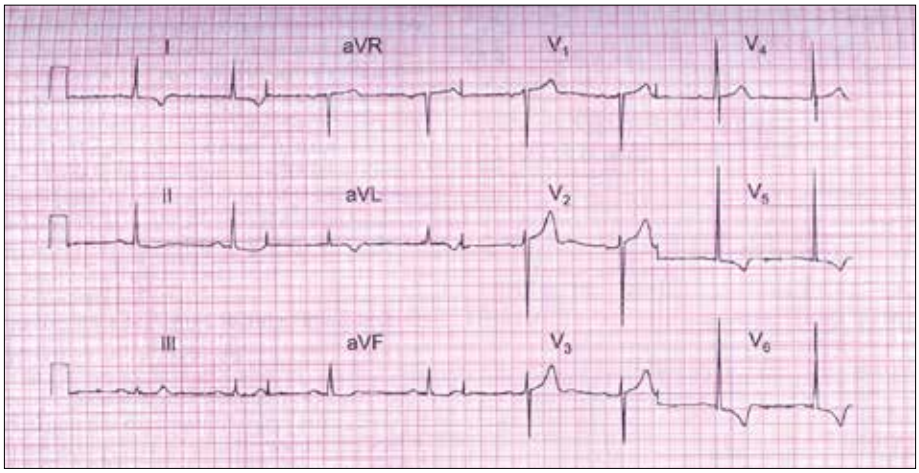


Figura 6.4. Aspect ECG de hipertrofie a ventriculului stâng cu modificări secundare de fază terminală

Criteriile electrocardiografice se corelează cu indexul de masă al ventriculului stâng determinat ecocardiografic, dar nu pot determina modificarea geometriei ventriculare. Dacă grosimea peretelui VS nu crește proporțional cu raza cavității (raport dimensiune perete a VS/raza cavității este <0,42), atunci HVS este de tip excentric și apare ca rezultat al suprasolicitării prin volum. Dacă creșterea este proporțională (raportul >0,42), atunci HVS este de tip concentric și este re-

zultatul suprasolicitării prin presiune. Invers, dacă indexul de masă a ventriculului stâng nu crește, dar avem îngroșarea pereților VS, se produce fenomenul de „remodelare". Cel mai puternic predictor de risc cardiovascular este *remodelarea concentrică de ventricul stâng.*

Concomitent cu progresia severității HTA, amplitudinea undelor T scade și ulterior acestea se inversează devenind negative, în derivațiile I, aVL, V_5 și V_6. Asocierea cu subdenivelarea segmentului ST constituie pattern-ul tip *„strain".*

Ecocardiografia reprezintă o metodă mai sensibilă și mai specifică decât ECG în identificarea HVS. Determinarea ecocardiografică a masei ventriculare stângi reprezintă cea mai utilizată metodă clinică noninvazivă de diagnostic a hipertrofiei ventriculare stângi, datorită marii sensibilități și specificități în depistarea HVS, a tipului său ecografic, aprecierea neinvazivă a performanței diastolice și sistolice a ventriculului stâng.

Examenul ecocardiografic permite calcularea indicelor HVS:

- Grosimea peretelui posterior și a septului interventricular peste 11 mm (valoarea normală 6-11 mm);
- Masa VS peste 125 g sau indicele de masă al VS >115 g/m^2 la bărbați și >95 g/m^2 la femei.

HTA se asociază cu perturbări ale relaxării și ale umplerii de VS, numite disfuncție diastolică. Acest tip de disfuncție indus de HTA se asociază cu hipertrofie concentrică și poate induce semne și simptome de insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată.

*Ecografia 2*D poate identifica markeri ai aterosclerozei – scleroza valvei aortice sau calcificare de inel.

Ecografia transesofagiană este importantă în diagnosticul disecției de aortă.

Consecințele hipertensiunii arteriale la nivelul arterelor

HTA contribuie la evoluția rapidă a procesului aterosclerotic, afectând vasele mari și medii, știind că HTA este un factor de risc major aterogen. Are loc un proces de îmbătrânire vasculară, reflectat în rigiditatea crescută a aortei și a vaselor mari din cauza modificărilor structurale ale tunicii medii a peretelui vascular. Ca rezultat, rigidizarea aortei duce la creșterea tensiunii arteriale sistolice și a presiunii pulsului la pacienții vârstnici.

Afectarea vaselor mici (arterele de calibru mediu și arteriole) sub acțiunea permanentă a valorilor presiunii arteriale crescute constă în hipertrofia celulelor musculare netede din peretele vascular, cu îngroșarea acestuia și proces consecutiv de remodelare, ducând la scăderea diametrului arterial și creșterea rezistenței vasculare periferice.

În HTA severă sau malignă apar modificări specifice de necroză fibrinoidă la nivelul patului vascular, cu zone de necroză ischemică și de fibroză consecutivă.

Necroza fibrinoidă este marca histologică a HTA maligne, cea mai severă formă de HTA.

Examinarea proprietăților arterelor

Examinarea ultrasonică a arterelor carotide va include măsurarea grosimii intimă-medie (IMT) și prezența plăcilor aterosclerotice, ceea ce reprezintă factori de predicție pentru AVC sau infarct miocardic, independent de alți factori de risc cardiovasculari. Dacă intima medie >0,9 mm, este deja un risc crescut pentru evenimentele cardiovasculare.

Velocitatea undei pulsului (PWV). Rigidizarea arterelor mari și fenomenul reflecției undei de presiune au fost identificate ca fiind cei mai importanți determinanți patofiziologici ai TAS izolate și a creșterii presiunii pulsului cu vârsta. Determinarea velocității undei pulsului carotido-femural este standardul de aur al determinării rigidității aortice. Relația dintre rigiditatea aortică și evenimentele cardiovasculare este direct proporțională. Un prag de 10 m/s a fost propus în ghidurile ESH/ESC 2007 pentru a stabili modificarea funcției aortice la pacienții hipertensivi de vârstă medie.

Un alt marker al afectării vasculare este *indicele gleznă-braț* < 0,9, valoarea sa scăzută indică prezența bolii arteriale periferice și anume a unui grad înalt de ateroscleroză și a unui risc adițional crescut, spre deosebire de grosimea intimă-medie care depistează modificări precoce [2, 26].

Consecințele hipertensiunii arteriale la nivelul rinichilor

HTA are o acțiune sistemică și pentru a evalua prezența leziunilor renale indusă de hipertensiunea arterială este necesar de a determina nivelul creatininei serice, clearanceului scăzut și a prezenței micro- sau macroalbuminuriei. Microalbuminuria are rol predictor al evenimentelor cardiovasculare generale, în timp ce proteinuria indică leziuni renoparenchimatoase constituite. Prezența hiperuricemiei, frecvent întâlnită la pacienții hipertensivi netratați, se corelează cu existența nefrosclerozei.

Evaluarea funcției renale se face în funcție de RFG calculată după formula MDRD, în funcție de clearanceul de creatinină calculat după formula Cockroft-Gault sau, mai nou, prin formula *Chronic Kidney disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) [2]. În acest mod, o RFG < 60 ml/min/1,73 indică boală renală cronică stadiul 3, în timp ce RFG < 30 ml/min/1,73 sau 15 ml/min/1,73 – boală renală cronică stadiul 4 sau 5.

Microalbuminuria reprezintă un marker de predicție a evenimentelor cardiovasculare ce corelează cu mortalitatea de cauză atât cardiovasculară, cât și generală, la pacienții diabetici și nondiabetici. Microalbuminuria se apreciază dintr-o probă simplă de urină, în care se determină raportul dintre concentrația de albumină urinară și cea de creatinină urinară. Un raport albumină/creatinină

≥22 mg/g la bărbați sau ≥31 mg/g la femei sau microalbuminurie în valoare 30-300 mg/24 de ore sunt sugestive pentru afectare subclinică renală. Conform recomandărilor ghidurilor, estimarea ratei de filtrare glomerulară și aprecierea proteinuriei prin dipstick se recomandă de efectuat la toți pacienții hipertensivi.

Reducerea proteinuriei sub tratament se asociază cu scăderea incidenței evenimentelor cardiovasculare. La pacienții cu boli renale cronice, tratamentul prezintă următoarele obiective: prevenția evenimentelor cardiovasculare (cea mai frecventă complicație a bolilor renale cronice) și prevenția sau întârzierea deteriorării și insuficienței renale [2, 26].

Consecințele hipertensiunii arteriale la nivelul creierului

HTA este cel mai important factor de risc cardiovascular (tratabil) pentru a dezvolta AVC. Cu cât TA este mai mare, cu atât riscul de AVC este mai mare. Pacientul hipertensiv are riscul de a dezvolta AVC de șase ori mai mare decât pacientul normotensiv. Factorii care cresc riscul de AVC la pacienții hipertensivi sunt: întreruperea bruscă a tratamentului antihipertensiv, fumatul, vârsta sub 55 de ani (conform datelor studiilor clinice) [26].

HTA afectează atât vasele mari cerebrale, cu un proces de ateroscleroză accelerată și accidente vasculare ischemice consecutive, cât și microcirculația cerebrală la nivelul căreia pot apărea anevrisme, care prin ruptura lor provoacă hemoragii cerebrale localizate cu formare de hematom sau de hemoragii difuze cu inundație cerebrală și deces rapid. Prezența leziunilor la nivelul substanței albe cerebrale reprezintă un factor de prognostic pentru apariția de AVC, a afectării cognitive și a demenței, în special vârsta înaintată și HTA sunt considerate principalii factori de risc pentru leziunile substanței albe. Cele mai obișnuite tipuri de leziuni cerebrale sunt cele ale substanței albe, care pot fi întâlnite la aproape toți vârstnicii hipertensivi, precum și infarcte silențioase, majoritatea fiind infarcte lacunare. Pentru diagnosticarea modificărilor cerebrale la hipertensivi se recomandă rezonanță magnetică nucleară (RMN), care a dovedit că leziunile cerebrovasculare silențioase sunt mai prevalente (44 %) versus afectării subclinice de cord (21%) sau renală (26 %) [16].

Consecințele hipertensiunii arteriale la nivelul retinei

Impactul tensiunii arteriale crescute asupra retinei sunt similare celor cerebrale, fiind determinate de afectarea circulației retiniene, atât hipertensivă, cât și aterosclerotică.

Examinarea fundului de ochi este foarte importantă, deoarece permite observarea directă a modificărilor morfologice ale vaselor mici și mijlocii dintru-un teritoriu (retina) cu origine comună cu creierul, astfel reflectând starea vaselor din creier. La examenul fundului de ochi se determină mai multe stadii ale retinopatiei hipertensive.

În funcție de gravitatea modificărilor vasculare se deosebesc următoarele stadii:

- Stadiul I – îngustarea lumenului arterial focală sau generalizată (angiospasm);
- Stadiul II – scleroza adventiciei arterei care devine strălucitoare „fir de argint" și care, la încrucișare cu o venă, produce comprimarea acesteia – semnul „baionetei", Salus-Gunn;
- Stadiul III – hemoragii retiniene care apar prin ruptura vaselor mici – adăugate modificărilor anterioare;
- Stadiul IV – edem papilar plus modificările descrise, expresia retiniană a edemului cerebral [26, 27].

Examenul fundului de ochi este în prezent recomandat doar pacienților cu hipertensiune de grad 2 sau 3. Primele două stadii fiind nespecifice, pot fi frecvent identificate și în ateroscleroza nehipertensivă a vaselor retiniene. Stadiile III și IV reprezintă markeri pentru complicațiile hipertensive severe. Stadiul IV al fundului de ochi este caracteristic encefalopatiei hipertensive.

Afectarea organelor-țintă în HTA reflectă durata și severitatea acesteia, astfel încât orice pacient hipertensiv noudiagnosticat cu hipertensiune trebuie supus unui examen fizic amănunțit și unor investigații paraclinice complexe, care să aprecieze corect riscul cardiovascular global. Evaluarea afectării organelor-țintă este necesară inițial și în timpul tratamentului antihipertensiv, cu scopul aprecierii eficienței terapiei în regresiunea afectării sau încetinirea progresiei [17].

6.4. Tratamentul hipertensiunii arteriale

Principii generale

Obiectivul tratamentului unui pacient hipertensiv este de a preveni afectarea organelor-țintă și în așa mod a evenimentelor cardiovasculare nonfatale și fatale. În cazul pacienților care au deja afectate organele-țintă, tratamentul antihipertensiv adecvat va contribui la încetinirea sau regresiunea evoluției afectării organelor și va reduce morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [18].

Pentru a iniția un tratament antihipertensiv, este necesar de a aprecia categoria HTA (nivelul valorilor TA) și riscul cardiovascular global al pacientului [18]. Evaluăm riscul pentru a delimita categoria de pacienți care trebuie tratați cu mai mare intensitate.

La subiecții hipertensivi asimptomatici și în absența bolii cardiovasculare, bolii cronice de rinichi și a diabetului zaharat, stratificarea riscului cardiovascular total conform modelului SCORE2 sau SCORE2-OP este o cerință minim necesară [2]. HTA este frecvent asociată cu alți factori de risc cardiovascular, care, acționând împreună, amplifică riscul total, acesta depășind suma riscurilor fiecărui

factor în parte. În final, la subiecții cu risc cardiovascular înalt, strategia terapeutică (inițierea, intensitatea, preparatele, precum și combinația lor) va fi diferită decât la cei cu risc cardiovascular scăzut [2].

Stratificarea riscului cardiovascular

Riscul cardiovascular total (global) reprezintă riscul maladiilor cardiovasculare fatale pentru o perioadă de zece ani, conform vârstei, genului, tensiunii arteriale sistolice, colesterolului total și a statutului de fumător sau nefumător, având la bază ideea de potențare reciprocă a factorilor de risc la același pacient, astfel încât riscul cumulat este mai mare decât componentele individuale [2]. Acest scor se bazează pe modelele SCORE2 și SCORE2-OP (Older Persons) ce variază în funcție de zona geografică în baza mortalității cardiovasculare ajustată la vârstă și la gen, diferențiindu-se țări cu risc scăzut, moderat, înalt și foarte înalt, țara noastră fiind printre țările cu risc foarte înalt.

Modelele SCORE2 sunt specifice vârstelor cuprinse între 40-69 de ani și SCORE2-OP pentru vârsta >70 ani, persoanelor cu tensiune arterială înaltă care încă nu au un risc CV crescut din cauza unei patologiei CV stabilite, boală cronică renală moderată sau severă, hipercolesterolemie familială probabilă sau confirmată, diabet zaharat sau a afectării de organ-țintă mediată de hipertensiune. Astfel, persoanele cu un risc ≥ 10 % sunt definiți ca având un risc „suficient de înalt" sau „risc crescut" și necesită tratament antihipertensiv.

Există și modificatori de risc cardiovascular netradiționali ce pot îmbunătăți performanța de predicție la persoanele cu un risc SCORE2 sau SCORE2-OP la limită (5-10 %), aceștia având ca rezultat clasificarea persoanelor în grupul celor cu risc crescut și fiind indicat tratamentul antihipertensiv. Printre modificatorii de risc al patologiei cardiovasculare netradiționali sunt cei gen-specifici (diabetul gestațional, hipertensiunea gestațională, preeclampsia, naștere prematură, una sau mai multe nașteri de fețI morți, avorturi repetate) și cei comuni (apartenența unei etnii cu risc crescut, istoric familial de patologie cardiovasculară aterosclerotică cu debut prematur, stare socioeconomică precară, patologii inflamatorii autoimune, boli mentale severe, infecția HIV).

După calcularea riscului SCORE2 sau SCORE2-OP și evaluarea modificatorilor factorilor de risc ai patologiei cardiovasculare netradiționali la persoanele cu tensiune arterială înaltă, pentru a îmbunătăți stratificarea riscului pot fi luate în considerare: măsurarea scorului de calciu a arterei coronariene, evaluarea ultrasonografică a prezenței plăcilor aterosclerotice în arterele carotide și femurale, nivelului troponinelor cardiace de înaltă sensibilitate sau a peptidului natriuretic tip B, sau a rigidității arteriale, utilizând viteza undei pulsatile.

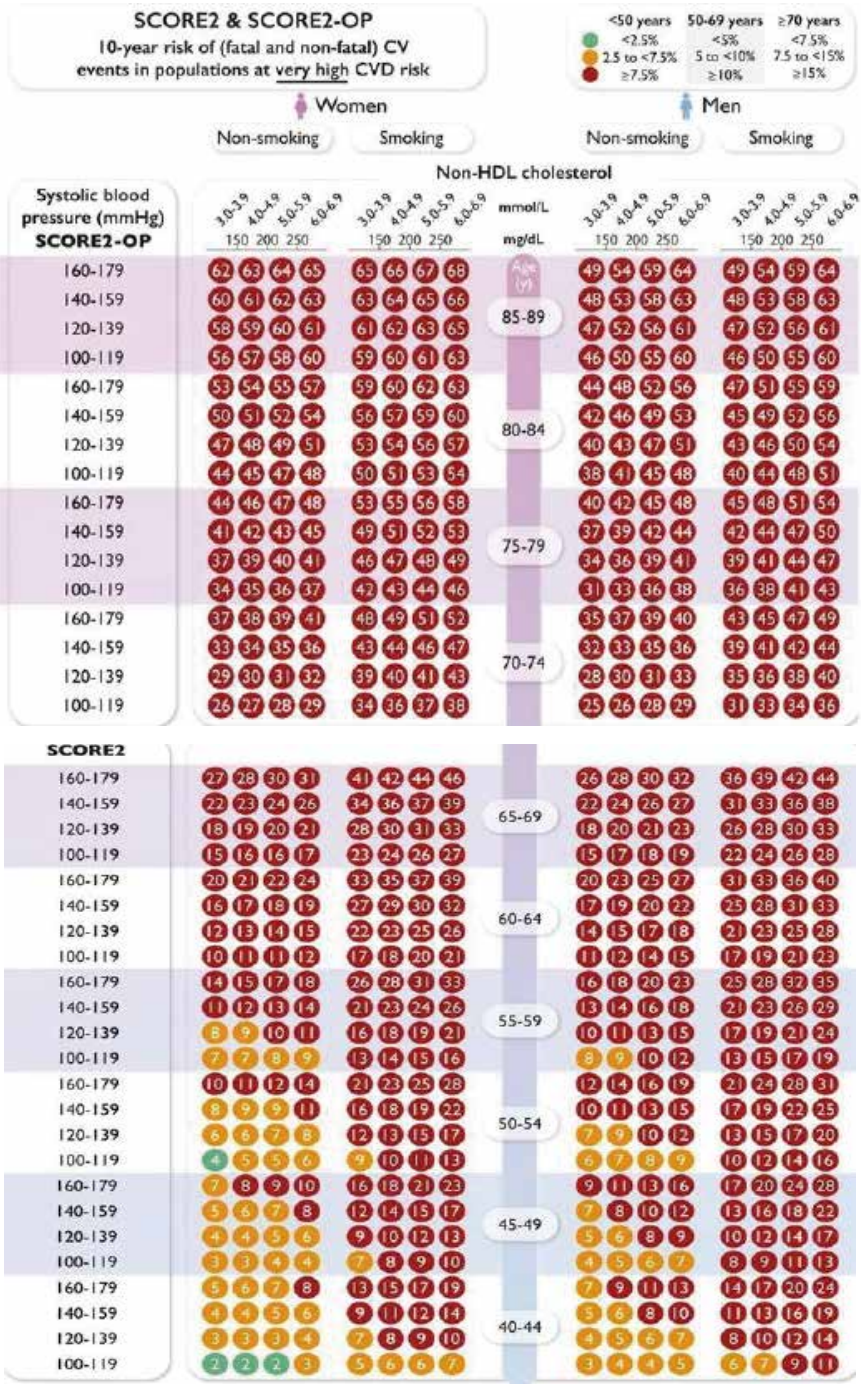


Figura 6.5. Riscul la 10 ani pentru BCV fatală în regiunile cu risc foarte înalt din Europa

Termenul de **„*risc adițional*"** indică cuantumul de risc dintre nivelurile tensiunii arteriale cu patru grupuri de factori ce influențează prognoza:

- factorii de risc cardiovascular;
- afectare de organ-țintă mediată de hipertensiune;
- prezența diabetului zaharat;
- prezența bolii CV simptomatice sau bolii cronice de rinichi [2].

Factorii care influențează riscul cardiovascular la pacienții cu hipertensiune

A. **Parametri pentru stratificarea riscului incluși în SCORE2 sau în SCORE2-OP:**
   - Genul (masculin >feminin);
   - Vârsta (≥5 5 ani la bărbați; ≥ 65 ani la femei);
   - Valoarea TAS;
   - Fumatul – la moment sau în anamneză;
   - Colesterolul non-HDL

B. **Factori nou-stabiliți și sugestivi:**
   - Istoric familial sau a părinților hipertensivi cu debut la vârstă tânără;
   - Istoric personal de hipertensiune malignă;
   - Istoric familial de patologie cardiovasculară prematură (bărbați < 55 ani; femei < 65 ani);
   - Frecvența contracțiilor cardiace (în repaus > 80 c/min);
   - Masă mică la naștere;
   - Stil de viață sedentar;
   - Supraponderabilitate sau obezitate;
   - Diabet zaharat;
   - Acid uric crescut;
   - Lipoproteina (a);
   - Efecte adverse pe parcursul sarcinii (pierderi repetate a sarcinii, naștere prematură, patologie hipertensivă, diabet gestațional);
   - Menopauză cu debut prematur;
   - Fragilitate;
   - Factori psihosociali și socioeconomici;
   - Migrația;
   - Expunerea la aer poluat și zgomot.

C. **Condiții clinice adiționale sau comorbidități:**
   - Hipertensiune rezistentă la tratament;
   - Dereglări de somn (inclusiv apnee în somn de tip obstructiv);
   - Boală pulmonară cronică obstructivă;
   - Patologii cronice inflamatorii;

- Boala ficatului gras nonalcoolic;
- Infecții cronice (inclusiv Covid-19 cu evoluție trenantă);
- Migrenă;
- Sindroame depresive;
- Disfuncții erectile.

D. **Afectarea organelor-țintă mediată de hipertensiune:**
- Rigiditate crescută a arterelor mari:
- Presiunea pulsului ≥ 60 mmHg (la vârstnici);
- Velocitatea undei pulsului carotido-femural > 10 m/s (dacă este disponibil);
- Prezența plăcilor ateromatoase (stenozei) hemodinamic nesemnificative imagistic;
- Hipertrofia VS electrocardiografic (indicele Sokolow-Lyon > 35 mm, sau R în aVL > 11 mm; Cornell voltaj – durata (+6 mm la femei) > 2440 mm x ms), sau Cornell voltaj >28 mm la bărbați sau >20 mm la femei)
- Hipertrofia VS ecocardiografic: indicele MVS > 50 g/m^2,7; > 47 g/m^2, 7 la femei (m – înălțimea în metri); indexarea pentru aria suprafeței corpului poate fi folosită pentru pacienții normoponderali: > 115 g/m^2; > 95 g/m^2 la femei;
- Creșterea moderată a albuminuriei 30-300 mg/24h sau raportul albumină/creatinină crescut (preferabil în proba de urină de dimineață) 30-300 mg/g;
- Boală cronică renală stadiul 3 cu eRFG 30-59 ml/min/1,73 m^2;
- Indicele gleznă-braț < 0,9;
- Retinopatie avansată: hemoragii sau exsudate, edem papilar.

E. **Patologie cardiovasculară și renală stabilită:**
- Boală cerebrovasculară: accident vascular cerebral ischemic, hemoragie cerebrală, atac ischemic tranzitor;
- Boală coronariană arterială: infarct miocardic, angină pectorală, revascularizare miocardică;
- Prezența plăcilor ateromatoase hemodinamic semnificative (stenoză) la investigarea imagistică;
- Insuficiență cardiacă, inclusiv insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată;
- Boala arterelor periferice;
- Fibrilație atrială;
- Albuminurie severă > 300 mg / 24h sau raportul albumină/creatinină crescut (preferabil în proba de urină de dimineață) >300 mg/g;
- Boală cronică renală stadiul 4 și 5, RFG < 30 ml/min/1,73m^2.

Tabelul 6.4. Factorii utilizați pentru stratificarea riscului cardiovascular adițional

Stadializarea bolii hipertensive	Alți factori de risc, AOTMH sau boală	Tensiune arterială (mmHg)			
		Normal înaltă TAS 130-139 TAD 85-89	Gradul 1 TAS 140-159 TAD 90-99	Gradul 2 TAS 160-179 TAD 100-109	Gradul 3 TAS ≥180 TAD ≥110
Stadiul 1 (necomplicată)	Fără alți factori de risc	Risc scăzut	Risc scăzut	Risc moderat	Risc crescut
	1 sau 2 factori risc	Risc scăzut	Risc moderat	Risc moderat - crescut	Risc crescut
	≥3 factori risc	Risc scăzut - moderat	Risc moderat - crescut	Risc crescut	Risc crescut
Stadiul 2 (boală asimptomatică)	AOTMH, BCR grad 3, sau diabet zaharat fără afectare de organ	Risc moderat - crescut	Risc crescut	Risc crescut	Risc crescut spre foarte crescut
Stadiul 3 (boală stabilă)	BVC stabilită, BCR grad ≥4, sau diabet zaharat cu afectare de organ	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut	Risc foarte crescut

***Notă**. AOȚMH – afectarea organelor-țintă mediată de hipertensiune; BCR – boală cronică de rinichi; BCV – boală cardiovasculară*

Stratificarea riscului cardiovascular total în mic, moderat, înalt și foarte înalt se face în funcție de TAS, TAD și prevalența factorilor de risc, de afectarea organelor-țintă mediată de hipertensiune, de prezența diabetului zaharat, de stadiile bolii cronice de rinichi și a bolii cardiovasculare simptomatice. Persoanele cu TA normal-înaltă la cabinet, dar cu o TA crescută în afara acestuia (HTA mascată), au risc CV determinat de valorile TA. Subiecții cu TA de cabinet crescută, dar cu cea din afara acestuia normală (HTA de „halat alb"), în special în absența diabetului, a afectării organelor-țintă, a bolii cardiovasculare, a bolii cronice de rinichi, prezintă un risc mai mic decât cei cu HTA susținută pentru aceeași TA de cabinet.

Tratamentul antihipertensiv include: tratament nefarmacologic și farmacologic.

Tratament nefarmacologic

Un factor important în creșterea tensiunii arteriale și apariția hipertensiunii la populația adultă este stilul de viață nesănătos, cu influență asupra mortalității generale și în special a celei cauzate de patologia cardiovasculară.

Modificarea stilului de viață este recomandată pacienților cu valori ale TA care depășesc valoarea considerată „normală", având ca scop prevenirea apariției HTA în cazul pacienților cu TA normal înaltă, de a reduce TA la pacienții hipertensivi, de a scădea numărul medicamentelor sau a dozelor necesare pentru controlul TA.

Măsuri nefarmacologice cu efect dovedit:

- **Stoparea fumatului:** fumatul este un factor independent de risc cardiovascular. Renunțarea la fumat reduce riscul cardiovascular global.
- **Micșorarea consumului de alcool:** consumul moderat de alcool, maximum 20-30 g etanol pe zi pentru bărbați și 10-20 g etanol pentru femei asigură scăderea valorilor TAS cu 2-4 mmHg [2].

- **Scăderea ponderală:** asigură micșorarea TAS cu 5-20 mmHg la fiecare 10 kg de masă excesivă redusă[2]. S-a demonstrat că chiar și reduceri modeste ale greutății pot duce la scăderea presiunii sangvine și la creșterea sensibilității la insulină [4]. Este recomandată atingerea și menținerea IMC 20-25 kg/m^2 și a circumferinței taliei < 94 cm la bărbați și < 80 cm la femei [2].
- **Reducerea consumului de sare:** aportul sării de bucătărie trebuie scăzut la 5 g/zi, ceea ce contribuie la scăderea valorilor tensionale cu 2-8 mmHg [2].
- **Activitatea fizică:** o activitate aerobică regulată 30 minute/zi (de ex. mers rapid, înot, alergat, mers pe bicicletă) asigură scăderea TAS cu aproximat 7 mmHg, iar a TAD cu 5 mmHg [2].
- **Creșterea consumului de fructe și de legume:** plan dietetic mediteranean sau DASH, adică dietă bogată în fructe, în legume și în produse lactate degresate (cu conținut redus de grăsimi saturate și de grăsimi totale, grăsimi trans). Efect scontat: scăderea valorilor tensionale sistolice cu 8-14 mmHg [2, 19, 20].
- **Creșterea aportului de K** cu 0,5-1g/zi sau prin înlocuirea a 25% din aportul de NaCl cu aceeași cantitate de KCl și monitorizarea nivelului K la cei care deja administrează diuretice economisitoare de K.
- **Limitarea consumului de glucide ușor asimilabile**, în special băuturi dulci, până la maxim 10% din aportul energetic.

Tratament farmacologic

Ținta tratamentului antihipertensiv este TAS 120-129 mmHg și TAD 70-79 mmHg la cei ce nu prezintă hipotensiune ortostatică, fragilitate de la moderată până la severă, speranță la viață limitată și vârstă ≥ 85 ani.

Tratamentul antihipertensiv include următoarele clase de medicamente dovedite ca eficiente în reducerea valorilor TA și cu efect de reducere a evenimentelor cardiovasculare:

- Inhibitorii enzimei de conversie (IECA);
- Blocanții receptorilor de angiotensină II (BRA);
- Blocantele canalelor de calciu (dihidropiridinice);
- Diuretice (tiazidice și tiazid-like);
- Beta-blocantele;
- alte grupe de medicamente.

La pacienții cu tensiune arterială ridicată ce au indicație pentru tratament medicamentos, inițierea se face cu monoterapie. În tratamentul hipertensiunii mulți pacienți vor necesita un tratament combinat cu preparate din grupe diferite având efecte aditive sau sinergice asupra tensiunii, micșorând tensiunea mai mult decât la creșterea dozei unui singur preparat. Eficacitatea antihipertensivă

a tratamentului combinat se datorează acțiunii asupra mai multor mecanisme fiziopatologice ale hipertensiunii. Suplimentar, această abordare permite utilizarea unor doze mai mici pentru obținerea țintelor terapeutice, ceea ce va micșora riscul de apariție a reacțiilor adverse și va crește aderența la tratament.

Primele patru grupe fiind de prima linie în inițierea tratamentului antihipertensiv în populația general, în monoterapie sau combinate (excepție fiind combinația IECA și BRA), iar beta-blocantele sunt indicate în prezența anginei pectorale, insuficienței cardiace, postinfarct miocardic sau cu scop de scădere a frecvenței cardiace.

Atunci când valorile tensionale nu sunt controlate de tratamentul cu combinația a trei grupe de preparate (IECA/BRA, BCC, diuretice) în doze maximal tolerate și o aderență bună la tratament, pacientul trebuie considerat rezistent la tratament fiind recomandat adăugarea la tratament a spironolactonei, iar dacă nu este tolerată – a eplerenonei sau a altui antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi sau beta-blocanți. Abia după aceasta este posibil de adăugat hidralazină, alte diuretice economisitoare de K (amilorid și triamteren), antihipertensive cu acțiune centrală, alfa-blocanți și în cazuri speciale denervarea renală. Un beneficiu ar avea utilizarea preparatelor combinate ce conțin doze fixe de substanțe active din grupe diferite de antihipertensive, hipolipemiante dacă sunt indicate, aspirină, fiind efective în prevenția patologiei cardiovasculare.

La alți factori, care influențează alegerea unei grupe de medicamente antihipertensive, se referă: experiența anterioară a pacientului cu o anumită clasă de medicamente, efectul medicației asupra factorilor de risc ai pacientului, posibilitatea interacțiunii medicamentoase în tratamentul altor afecțiuni, tolerabilitatea medicamentului, costul prea ridicat al medicamentului poate induce noncomplianța la tratament.

❖ Inhibitorii enzimei de conversie (IECA)

Blochează formarea angiotensinei II determinând vasodilatație și scăderea aldosteronului. De asemenea cresc bradikinina și prostaglandinele vasodilatatoare.

Administrarea IECA este indicată la pacienții hipertensivi cu: insuficiență cardiacă, disfuncție sistolică, după infarct miocardic, în nefropatie diabetică și nondiabetică, hipertrofie ventriculară stânga, ateroscleroză carotidiană, proteinurie/microalbuminurie, fibrilație atrială, sindrom metabolic, stenoză unilaterală de arteră renală [2].

IECA pot fi indicați ca monoterapie sau în tratament combinat cu diuretice, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori adrenergici centrali, β-blocante.

Mod de acțiune

IECA împiedică enzima să se atașeze și să scindeze structura angiotensinei I, ea devenind inactivă, astfel angiotensina II nu se mai formează și este înlăturat efectul ei ca vasoconstrictor și stimulator al sintezei de aldosteron, practic nu mai funcționează sistemul renină-angiotensină. În felul acesta, IECA inhibă și producția locală de angiotensină II în multe țesuturi, în mod special în miocard și în pereții arterelor și arteriolelor.

Bradikinina este inactivată de două kinaze I și II. Kinaza II este identică cu enzima de conversie, deci IECA cresc astfel concentrația de hormoni vasodilatatori, reducând-o, în același timp, pe cea a hormonilor vasoconstrictori. Bradikinina acționează pe receptorii bradikininici de la nivelul endoteliului vascular și contribuie la eliberarea oxidului nitric și a prostaglandinelor vasodilatatoare E_2 și I2 [13]. Reducerea tensiunii arteriale se datorează scăderii rezistenței vasculare periferice, cu efecte minime sau absente pe frecvența cardiacă, debitul cardiac, volumul de fluide.

IECA au demonstrat capacitatea de reversibilitate a hipertrofiei miocardice și a disfuncției endoteliale la pacienții hipertensivi. Comparativ cu alte vasodilatatoare, IECA nu provoacă tahicardie reflexă probabil printr-un efect asupra sensibilității baroreceptorilor, prin stimulare vagală și prin diminuarea tonusului simpatic [21].

Efecte adverse posibile: tuse seacă, rash, ageuzie, angioedem, hiperpotasemie, neutropenie, proteinurie, sincopă la prima doză, hipotensiune ortostatică, cefalee, greață, palpitații [23, 26].

Contraindicații: sarcină, edem angioneurotic, hiperkaliemie, stenoză bilaterală de arteră renală.

Doza zilnică: Captopril 25-150 mg/zi; Enalapril 2,5-40 mg/zi; Benazepril 10-40 mg/zi; Cilazapril 2,5-5 mg/zi; Fosinopril 10-40 mg/zi; Lisinopril 5-40 mg/zi; Perindopril 1-16 mg/zi; Quinapril 55-80 mg/zi; Ramipril 1,25-20 mg/zi; Spirapril 12,5-50 mg/zi; Trandolapril 0,5-4 mg/zi.

❖ **Blocanții receptorilor de angiotensină II (BRA)**

Așanumiții sartani pot oferi o serie de avantaje, printre care se numără incidența mult mai mică a tusei și a angioedemului. Deoarece IECA își exercită acțiunea prin inhibarea formării angiotensinei II, rezultă că antagonismul direct al receptorilor pentru angiotensina II va fi urmat de cele mai multe dintre efectele inhibitorilor de enzimă de conversie.

Ghidul ESH/ESC recomandă folosirea a BRA ca tratament de prima intenție la hipertensivii cu nefropatie diabetică, cu proteinurie și microalbuminurie, cu hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență cardiacă, postinfarct miocardic, fibrilație atrială, sindrom metabolic, la pacienții care prezintă tuse la IECA.

Mod de acțiune:

Blochează receptorii AT_1 de angiotensină II.

Efecte adverse posibile: stare de rău, angioedem.

Contraindicații: sarcina, hiperkaliemie, stenoză bilaterală de arteră renală.

Doza zilnică: Losartan 25-100 mg/zi; Valsartan 80-320 mg/zi; Telmisartan 80-160 mg/zi; Irbesartan 150-300 mg/zi; Candesartan 8-32 mg/zi [23, 26].

❖ **Blocantele canalelor de calciu**

Determină relaxarea musculaturii netede vasculare la nivel arterial și coronarian.

Clasificare

Dihidropiridine:

- Generația I – Nifedipina
- Generația II – Nifedipina SR, Isradipina, Nicardipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Felodipina, Nimodipina
- Generația III – Amlodipina, Lacidipina, Lercanidipina.
- Non-dihidropiridine:
- Fenilalchinamine: Generația I – Verapamil; Generația II – Verapamil SR, Galopamil
- Benzotiazepine: Generația I – Diltiazem; Generația II – Diltiazem SR.

Mod de acțiune

Blocantele canalelor de calciu acționează la nivelul cordului și a musculaturii netede vasculare, blocând intrarea ionilor de calciu prin canalele lente voltaj sensitive de tip L și prin încetinirea restabilirii canalului. În miocard, ionii de calciu sunt implicați în procesele de excitație și de contracție, în generarea impulsurilor în țesutul nodal și în conducerea acestor impulsuri către miocard. La nivelul musculaturii netede vasculare, ionii de calciu determină tonusul muscular și sunt implicați în contracție.

Antagoniștii de calciu pot fi indicați ca medicamente de primă intenție, în special la pacienții care asociază afecțiuni ca angina pectorală, fenomen Raynaud sau tahicardii supraventriculare (pentru non-DHP), nu au reacții adverse pe care le posedă alte clase de preparate antihipertensive: nu se asociază cu anomalii metabolice ale glucozei, acidului uric, lipidelor, K^+ seric. Spre deosebire de β-blocante, pot fi folosiți la pacienți cu astm bronșic, cu boli arteriale periferice.

Tabelul 6.5. Proprietăți farmacologice ale blocantelor de calciu

	Dihidropiridine	Verapamil	Diltiazem
Frecvența cardiacă	↑-	↓	↓
Contractilitate	↓-	↓↓	↓
Conducere nodală	-	↓↓	↓
Vasodilatație periferică	↑↑	↑	↑

↑ – crește, ↓–scade, – neschimbat

Efecte adverse posibile. Dihidropiridinele: cefalee, palpitații, tahicardie, edeme gambiene, hiperplazie gingivală, greață, vărsături; benzotiazepinele: rash, cefalee, astenie, edeme ale gleznei, efect inotrop negativ; fenilalchinamine: idem benzotiazepine, constipații.

Contraindicați. Dihidropiridinele – tahiaritmii, insuficiența cardiacă; benzotiazepinele și fenilalchilaminele – bloc AV grad 2 sau 3, insuficiență cardiacă.

Doza zilnică: Amlodipină 2,5-10 mg/zi; Felodipină 5-20 mg/zi; Nicardipină 60-120 mg/zi; Nifedipină 30-120 mg/zi; Verapamil 180-480 mg/zi; Diltiazem 90-360 mg/zi.

❖ **Diureticele**

În HTA, pentru a exercita un efect benefic, diureticele trebuie să provoace o natriureză suficientă, care să asigure o scădere semnificativă a volemiei; diureticele au și acțiune vasodilatatoare.

Sunt indicate ca agenți antihipertensivi în special la vârstnici, la negri și la pacienții care urmează tratament cu blocanți ai sistemului renin-angiotensină-aldosteron (IECA, BRA).

În funcție de locul primar de acțiune la nivelul tubilor renali, diureticele pot fi divizate în patru grupe:

1. Tiazidice și sulfonamide înrudite.
2. Diuretice de ansă.
3. Diuretice economisitoare de potasiu.
4. Agenți cu acțiune pe tubul contort proximal – inhibitori de anhidrază carbonică.

Mecanism de acțiune antihipertensiv: inițial TA scade datorită creșterii excreției urinare de sodiu și a micșorării volumului plasmatic, a volumului de fluid extracelular și a debitului cardiac. În șase-opt săptămâni, acești parametri revin la normal, după aceea scăderea TA este legată de micșorarea rezistenței vasculare periferice printr-un mecanism care implică activarea canalelor de potasiu.

1. Tiazidele

Mod de acțiune

Tiazidele inhibă reabsorbția de sodiu și de clor în partea cea mai distală a nefronului, pot de asemenea să crească excreția activă a potasiului în tubii distali; scad volumul plasmatic, volumul extracelular și debitul cardiac, urmat de reducerea totală a rezistenței vasculare periferice cu normalizarea debitului cardiac. Diureticele tiazidice prezintă câteva diferențe față de diureticele de ansă: durata lungă de acțiune, răspuns maximal se obține la doze relativ mici, efect redus în prezența insuficienței renale (RFG < 30 ml/min, creatinină > 220 mmol/l (> 2,5 mg/dl).

Efecte adverse: hipopotasemie, hipomagnezemie, hiperuricemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, hipercolesterolemie, hipertrigliciridemie, disfuncții sexuale, hipercalciemie, rash cutanat alergic.

Doza zilnică: Hidroclortiazidă 12,5-50 mg/zi, Clorotiazidă 125-500 mg/zi, Clortalidonă 12,5-50 mg/zi.

Contraindicații. Absolute – guta; relative – sindrom metabolic, intoleranță la glucoză, sarcină, hipercalciemie, hipopotasiemie, diabet zaharat, dislipidemie.

2. Diureticele tiazid-like, reprezentantul **Indapamida,** are și proprietăți vasodilatatoare, este neutră asupra profilului lipidic, dar hipopotasemia, hiperglicemia și hiperuricemia pot să apară similar altor tiazidice.

Mod de acțiune

Are efect diuretic slab, dar provoacă vasodilatație chiar la doze mici, posibil prin inhibarea influxului de calciu la nivelul musculaturii netede vasculare. Scăderea totală a rezistenței vasculare periferice cu normalizarea debitului cardiac.

Doza zilnică: 2,5-5 mg/zi

Efecte adverse posibile. Idem tiazidice, efecte reduse asupra toleranței la glucoză.

3. Diureticele de ansă

Sunt recomandați pacienților cu HTA și cu insuficiență renală (RFG < 30 ml/min, creatinină > 220 mmol/l (>2,5 mg/dl). Utilizarea Furosemidului în tratamentul de durată al HTA necomplicată nu este recomandată, acțiunea antihipertensivă a acestuia este mai mică când este administrat o dată pe zi. Durata de acțiune a Furosemidului este de patru-șase ore. Diureza apare la 10-20 minute după administrarea intravenoasă și manifestă un vârf de acțiune la 1-1,5 ore de la administrarea per os.

Mod de acțiune

Scad volumul plasmatic, volumul extracelular și debitul cardiac urmat de reducerea totală a rezistenței vasculare periferice cu normalizarea debitului cardiac.

Efecte adverse posibile. Idem tiazidice, cu excepția hipercalciemiei.

Doza zilnică: Furosemid 20-320 mg/zi; Torasemid 5-20 mg/zi; Bumetamid 0,5-5 mg/zi; Acid etacrinic 25-100 mg/zi.

4. Diureticele economisitoare de potasiu

Spironolactona și Eplerenona sunt antagoniști de aldosteron, dar Amiloridul și Triamterenul sunt inhibitori direcți de potasiu. La pacienții cu insuficiență cardiacă dozele mici de Spironolactonă previn fibroza miocardică și reduc mortalitatea (datorită blocării efectelor mediate de aldosteron la nivelul cordului, rinichilor și vaselor), iar scăderea eliberării de noradrenalină la nivel cardiac are efect de reducere a aritmiilor ventriculare. Creșterea ușoară a potasiului poate avea de asemenea efect antiaritmic. Blocanții de receptori de aldosteron sunt indicați și în tratamentul hiperaldosteronismului primar și la pacienții cu HTA rezistentă.

Mod de acțiune

Economisesc potasiul, elimină sodiul și apa.

Efecte adverse posibile: hiperpotasemie. Efecte date doar de spironolactonă: ginecomastie, iritație gastrointestinală, menstre neregulate sau metroragii postmenopauză, hirsutism.

Doza zilnică: Spironolacton 25-50 mg/zi; Eplerenona 50-100 mg/zi; Amilorid 5-10 mg/zi; Triamteren 50-100 mg/zi.

5. Inhibitori de anhidrază carbonică

Inhibitorii de anhidrază carbonică posedă un efect diuretic slab și nu sunt folosiți în mod uzual în tratamentul hipertensiunii arteriale sau al insuficienței cardiace. Se utilizează la pacienții cu supraîncărcare volemică care asociază alcaloză metabolică în urma administrării excesive de diuretice. Acetazolamida corectează rapid alcaloza și crește în plus diureza.

Mod de acțiune

Inhibă anhidraza carbonică din tubii renali proximali și SNC, micșorează reabsorbția de Na^+, K^+, de bicarbonați, alcalinizează urina.

Efecte adverse posibile: acidoză metabolică (din cauza eliminării renale de bicarbonat), fosfaturia, hipercalciuria, care pot precipita la nivel renal sub formă de calculi.

Doza zilnică: Acetazolamida 250-375 mg/zi, dimineața, două zile apoi o zi întrerupere [22].

❖ **Beta-blocantele**

Beta-blocantele sunt recomandate pacienților cu HTA și boală coronariană concomitentă, după infarct miocardic, sau dacă asociază insuficiență cardiacă sau tahiaritmii. La pacienții cu insuficiență cardiacă este indicat un β-blocant cu proprietăți vasodilatatorii, doza inițială trebuie să fie foarte mică și crescută gradat până la cea de întreținere. Diferențele β-blocantelor, din punct de vedere

clinic, sunt legate de cardioselectivitate (blocarea receptorilor β_1 adrenergici cardiaci, comparativ cu receptorii β_2 din bronhii, vase periferice ș.a.)

Mod de acțiune

Inhibă activitatea simpatică, blocând receptorii β adrenergici, reduc frecvența cardiacă și inotropismul, scăzând debitul sistolic. Blocarea receptorilor β renali contribuie la micșorarea secreției de renină. La β-blocantele vasodilatatoare (care au și acțiune α-blocantă), efectul antihipertensiv se instalează rapid, prin reducerea chiar de la început a rezistenței vasculare periferice. În cazul β-blocantelor fără proprietăți vasodilatatorii, efectul antihipertensiv nu se instalează imediat.

Efecte adverse posibile: bronhospasm, ischemie arterială periferică, fatigabilitate, insomnie, disfuncții sexuale, hipertrigliceridemie, scăderea HDL.

Contraindicații. Obligatorii: astm bronșic, bloc A-V de gradul 2 sau 3. Posibile: boala arterială periferică, intoleranță la glucoză, sindrom metabolic, atleții și alte persoane active, boală pulmonară cronică obstructivă.

Clasificare

✓ După afinitatea față de receptori:
- Selective – blochează numai β_1
- Neselective – blochează toate tipurile de receptori

✓ După acțiunea pe receptorii β:
- Antagoniști compleți
- Antagoniști parțiali – activitate simpatică intrinsecă (ASI)

Doza zilnică:

Beta-blocantele cardioselective fără ASI – Atenolol: 25-100 mg/zi; Bisoprolol: 2,5 – 20 mg/zi; Metoprolol: 50-200 mg/zi; Betaxolol: 10-20 mg/zi

Beta-blocantele cardioselective cu ASI – Acebutalol: 200-1200 mg/zi

Beta-blocantele necardioselective fără ASI – Labetalol: 200-1200 mg/zi; Nadolol 40-320 mg/zi; Propranolol 40-320 mg/zi; Timolol: 20-60 mg/zi

Beta-blocantele necardioselective cu ASI – Penbutolol: 20-80 mg/zi; Pindolol: 10-60 mg/zi

Beta-blocante cu proprietăți vasodilatatorii – Nebivololul: 5 mg/zi, un antagonist β_1 selectiv, acționează ca agonist la nivelul β_3 endoteliali potențând activitatea oxidului nitric (NO). Vasodilatația mediată de NO apare în principal în arterele mici și contribuie la efectul hipotensor al nebivololului [22, 23, 26].

- **Alte clase de antihipertensive**

Aliskirenul, inhibitor direct al reninei, scade TA sistolică și TA diastolică la pacienții tineri și vârstnici. Are un efect potențat de asocierea cu diuretice tiazidice, blocanți ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron sau blocanți ai canalelor de calciu. Studiul ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-renal End-points*), în care aliskirenul a fost administrat împreună cu un alt blocant al SRAA, a fost stopat prematur, deoarece la acești pacienți, cu

un înalt risc de evenimente cardiovasculare și renale, a fost raportată o rată înaltă de evenimente adverse, complicații renale, hipotensiune și hiperpotasemie. În concluzie, această asociere este contraindicată la pacienții aflați la risc înalt, similar cu asocierea IECA și BRA.

Inhibitori adrenergici centrali (alfa-agoniști)

Metildopa a fost cel mai folosit inhibitor adrenergic, utilizarea sa a scăzut după ce s-au introdus pe scară largă β-blocantele. Locul primar de acțiune este în SNC, unde stimulează receptorii α adrenergici centrali, reducând fluxul simpatic dinspre SNC, interferând cu catecolaminele. Reducerea TA este cauzată de scăderea rezistenței periferice, cu efecte minime asupra debitului cardiac. Metildopa este cel mai utilizat medicament în HTA la gravide.

Doza zilnică: 250-1500 mg/zi în 2-3 prize.

Efecte adverse posibile: sedare, gură uscată, impotență, galactoree.

Clonidina este asemănătoare ca acțiune cu Metildopa. Reacțiile adverse induse de efectul central au o intensitate mai mare (sedare, gură uscată), timpul de înjumătățire este scurt. Ca rezultat, dispare inhibiția eliberării de Norepinefrină în 12-18 ore. Rebound-ul rapid cu salt tensional important la întreruperea bruscă a Clonidinei apare în urma creșterii nivelurilor catecolaminelor plasmatice.

Doza zilnică: 0,3-0,6 mg/zi.

Moxonidina și **Rilmenidina** se utilizează de elecție la pacienții cu sindrom metabolic.

Vasodilatatoarele directe

Hidralazina este cea mai folosită dintre vasodilatatoarele directe, acționează direct asupra pompei de Na^+ vasculare, relaxând musculatura netedă din vasele de rezistență precapilare, dar o serie de procese compensatorii intră în acțiune datorită activării baroreceptorilor arteriali, ducând la efectele adverse și la diminuarea efectului antihiperetensiv. De aceea, Hidralazina nu poate fi administrată decât în triplă asociere, împreună cu un diuretic (care să prevină tendința de retenție hidrosalină) și un inhibitor adrenergic (care să prevină creșterea activității simpatice reflexe și a reninei).

Efecte adverse: dacă, fără protecție oferită de blocantul adrenergic, apar numeroase reacții adverse – tahicardie, cefalee, flush, precipitarea episoadelor anginoase, retenție de lichide.

Doza zilnică: 50-300 mg/zi.

Minoxidilul este mai puternic, rezervat formelor de HTA severă, refractară, asociată cu insuficiență renală (dilată arteriolele renale). Acționează prin deschiderea canalelor de potasiu din musculatura netedă vasculară. Efectele hemodinamice sunt aceleași ca la Hidralazină, dar este mai eficient și poate fi administrat o dată pe zi. Asocierea cu un diuretic și un blocant adrenergic este necesară, ca și în cazul hidralazinei.

Efecte adverse: pericardita, hipertricoza – reversibile la stoparea tratamentului.

Doza zilnică: 25-80 mg/zi [23, 26].

Inhibitori adrenergici

Mod de acțiune: inhibă neuronii periferici.

Rezerpina, Guanitidina și compușii înrudiți inhibă eliberarea de Norepinefrină din neuronii adrenergici periferici. Reacțiile adverse sunt mult prea importane, de aceea nu se mai utilizează în prezent, decât în situații speciale, în tratamentul formelor de hipertensiune severă care nu răspund la alți agenți antihipertensivi.

Efecte adverse: diaree, disfuncții sexuale, hipotensiune ortostatică. În cazul Rezerpinei – sedare, congestie nazală, depresie, reactivarea unui ulcer, sindrom Parkinson-Like.

Doze zilnice: Guanadrel sulfat 10-75 mg/zi; Guanetidina 10-50 mg/zi; Rezerpina 0,25 mg/zi se crește 0,1 mg / 24 de ore.

Alfa-blocantele

Mod de acțiune: blochează α_1-receptorii postsinaptici și produc vasodilatație.

Blocanții selectivi de receptori alfa-1 nu sunt recomandați ca alegere inițială în monoterapie. Pacienții vârstnici de gen masculin, cu hipertrofie benignă de prostată, care nu sunt la risc cardiovascular înalt, pot beneficia de tratament cu clasa respectivă de medicamente.

Alfa-blocantele au un efect favorabil pe profilul lipidic plasmatic, reducând colesterolul total cu 3-5%, trigliceridele cu 3-4% și crescând ușor HDL-colesterolul.

1. Neselective

Doza zilnică: Fentolamină 5-10 mg/zi i.v.

2. Selective

Doza zilnică: Prazosin: 1-20 mg/zi; Doxazosin: 1-16 mg/zi; Terazosin: 1-20 mg/zi [22, 23].

Inhibitorul receptorului angiotensinei și neprilizinei (ARNI)

Combinația Sacubitril+Valsartan prezintă un mecanism dublu de acțiune: inhibarea endopeptidazei (Sacubitril), enzimă care produce degradarea peptidelor natriuretice, permite reglarea tonusului vascular, a natriurezei și a echilibrului funcției cardiace + un sartan (Valsartan), antagonist al sistemului renină-angiotensină-aldosteron care blochează selectiv receptorii AT1 și eliberează aldosteronul care acționează asupra insuficienței cardiace prin mecanisme fiziopatologice (vasoconstricție, retenție hidrosodică etc.). Fiind inițial dezvoltat pentru tratamentul hipertensiunii, reduce morbiditatea și mortalitatea cauzată de patologiile cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă, micșorând tensiunea arterială mai bine comparativ cu Enalaprilul în monoterapie. Este

eficient în scăderea tensiunii arteriale la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție păstrată și hipertensiune rezistentă la tratament.

Inhibitori SGLT2

Acest grup de preparate (Dapaglifozin, Canaglifozin, Bexaglifoxin etc.) au arătat efecte favorabile asupra evenimentelor cardiovasculare și hemodinamicii renale la pacienții cu sau fără diabet zaharat de tip 2 și cu insuficiență cardiacă. Inhibarea SGLT2 reduce reabsorbția glucozei din filtratul glomerular la nivelul tubilor proximali, cu reducerea concomitentă a reabsorbției de sodiu, excreția urinară a glucozei și diureză osmotică, ceea ce efectiv reduce supraîncărcarea volemică, scade tensiunea arterială, presarcina și postsarcina, ceea ce poate avea efecte benefice asupra remodelării cardiace și a funcției diastolice, precum și asupra păstrării funcției renale, suplimentar scăderii glicemiei.

Alegerea medicamentelor antihipertensive

La alegerea clasei de preparat antihipertensiv, influențează vârsta, profilul de risc al pacientului, bolile asociate, afectarea de organ-țintă, interacțiunile medicamentoase, tolerabilitatea medicamentului. Astfel, înainte de inițierea tratamentului, medicul trebuie să aibă în vedere faptul că, pe lângă efectul antihipertensiv, medicamentele alese trebuie să fie adecvate vârstei, profilului de risc, comorbidităților și altor caracteristici specifice fiecărui pacient.

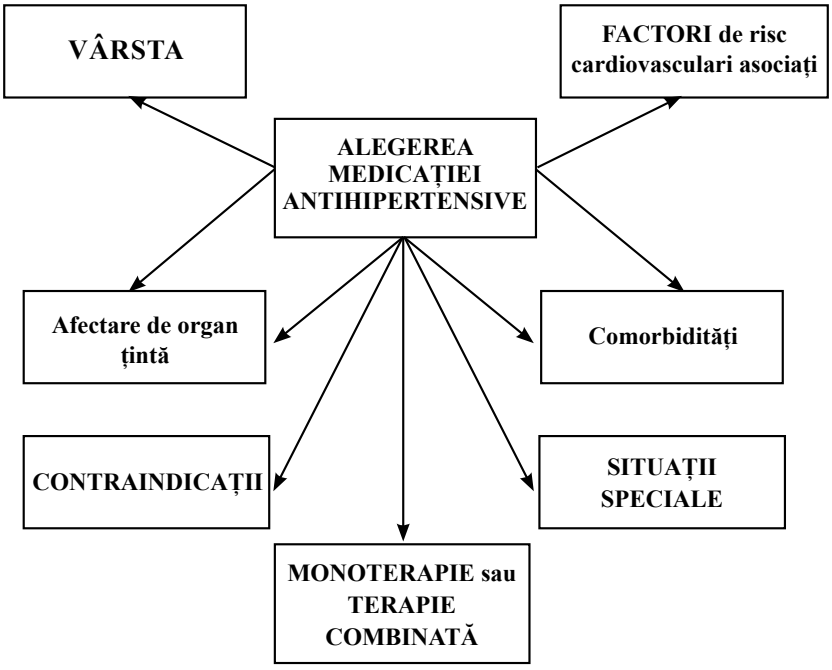


Figura 6.6. Alegerea medicației antihipertensive

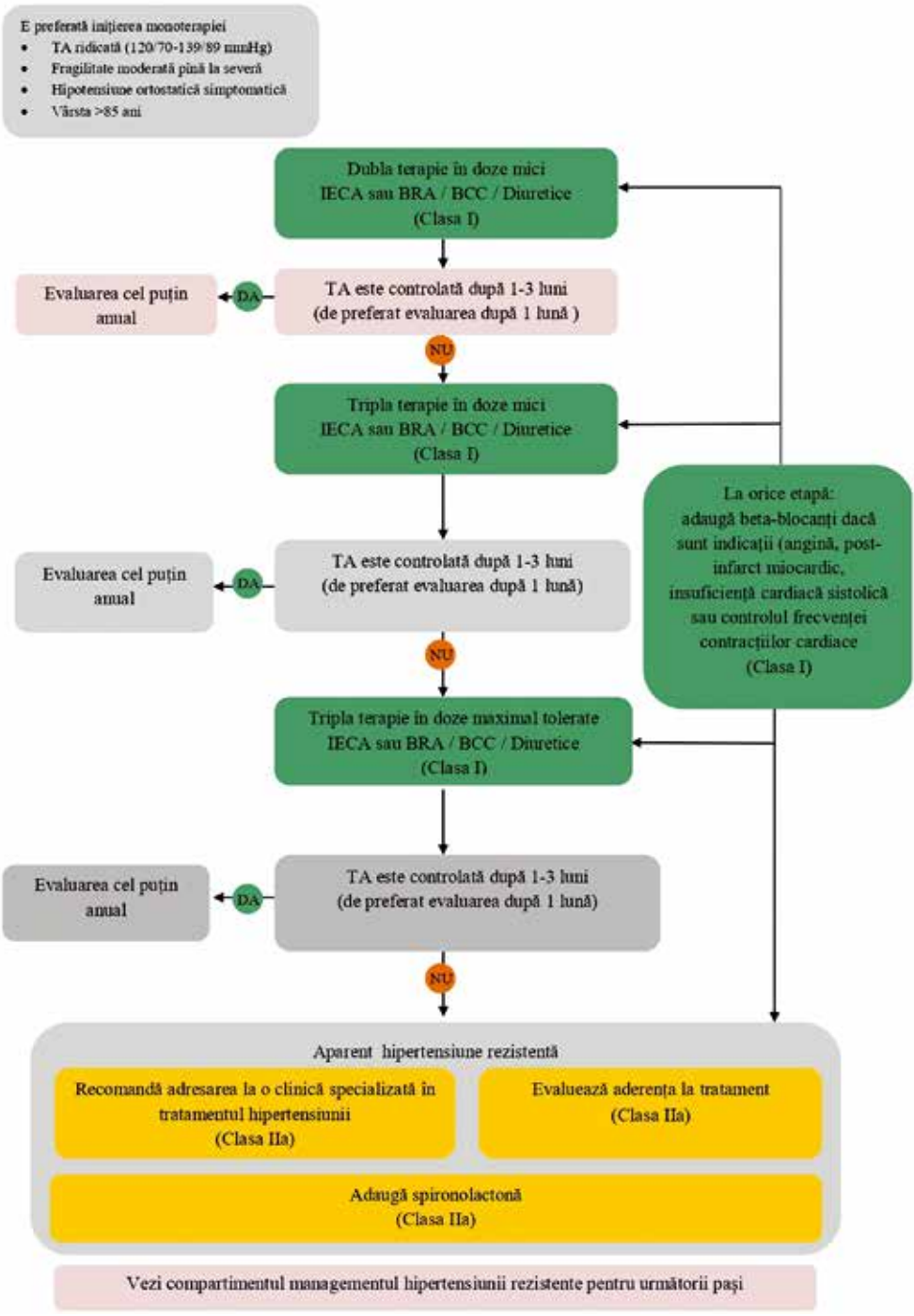

E preferată inițierea monoterapiei
TA ridicată (120/70-139/89 mmHg)
Fragilitate moderată până la severă
Hipotensiune ortostatică simptomatică
Vârsta >85 ani
Dubla terapie în doze mici
IECA sau BRA / BCC / Diuretice
(Clasa I)
Evaluarea cel puțin anual
DA
TA este controlată după 1-3 luni
(de preferat evaluarea după 1 lună)
NU
Tripla terapie în doze mici
IECA sau BRA / BCC / Diuretice
(Clasa I)
La orice etapă:
adaugă beta-blocanți dacă sunt indicații (angină, post-infarct miocardic, insuficiență cardiacă sistolică sau controlul frecvenței contracțiilor cardiace
(Clasa I)
Evaluarea cel puțin anual
DA
TA este controlată după 1-3 luni
(de preferat evaluarea după 1 lună)
NU
Tripla terapie în doze maximal tolerate
IECA sau BRA / BCC / Diuretice
(Clasa I)
Evaluarea cel puțin anual
DA
TA este controlată după 1-3 luni
(de preferat evaluarea după 1 lună)
NU
Aparent hipertensiune rezistentă
Recomandă adresarea la o clinică specializată în tratamentul hipertensiunii
(Clasa IIa)
Evaluează aderența la tratament
(Clasa IIa)
Adaugă spironolactonă
(Clasa IIa)
Vezi compartimentul managementul hipertensiunii rezistente pentru următorii pași

Figura 6.7. Algoritmul practic pentru tratamentul farmacologic al HTA. Ghidul pe hipertensiune al Societății Europene de Cardiologie, 2024

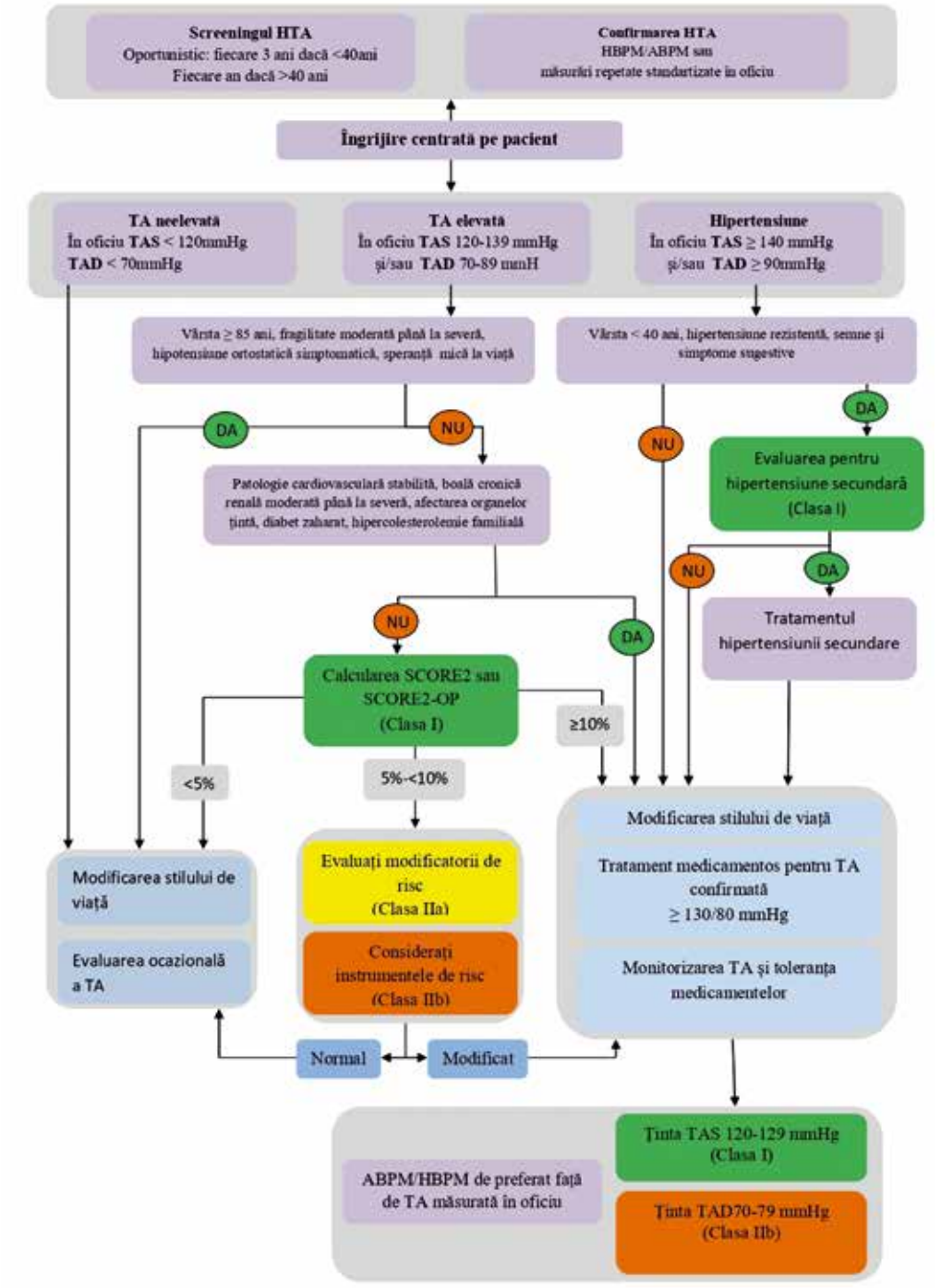

Screeningul HTA
Oportunistic: fiecare 3 ani dacă <40ani
Fiecare an dacă >40 ani
Confirmarea HTA
HBPM/ABPM sau
măsurări repetate standartizate în oficiu
Îngrijire centrată pe pacient
TA neelevată
În oficiu TAS < 120mmHg
TAD < 70mmHg
TA elevată
În oficiu TAS 120-139 mmHg
și/sau TAD 70-89 mmH
Hipertensiune
În oficiu TAS ≥ 140 mmHg
și/sau TAD ≥ 90mmHg
Vârsta ≥ 85 ani, fragilitate moderată până la severă, hipotensiune ortostatică simptomatică, speranță mică la viață
Vârsta < 40 ani, hipertensiune rezistentă, semne și simptome sugestive
DA
NU
NU
DA
Evaluarea pentru hipertensiune secundară (Clasa I)
Patologie cardiovasculară stabilită, boală cronică renală moderată până la severă, afectarea organelor țintă, diabet zaharat, hipercolesterolemie familială
NU
DA
Tratamentul hipertensiunii secundare
NU
DA
Calcularea SCORE2 sau SCORE2-OP (Clasa I)
≥10%
<5%
5%-<10%
Modificarea stilului de viață
Tratament medicamentos pentru TA confirmată ≥ 130/80 mmHg
Monitorizarea TA și toleranța medicamentelor
Modificarea stilului de viață
Evaluarea ocazională a TA
Evaluați modificatorii de risc (Clasa IIa)
Considerați instrumentele de risc (Clasa IIb)
Normal
Modificat
ABPM/HBPM de preferat față de TA măsurată în oficiu
Ținta TAS 120-129 mmHg (Clasa I)
Ținta TAD70-79 mmHg (Clasa IIb)

Figura 6.8. Managementul HTA la pacienții adulți. Ghidul pe hipertensiune al Societății Europene de Cardiologie, 2024

Tabelul 6.6. Momentul inițierii terapiei antihipertensive în funcție de profilul de risc

Alți factori de risc, afectare asimptomatică de organ țintă sau boală	**Tensiunea arterială (mmHg)**			
	Normal înaltă TAS 130-139 sau TAD 85-89	**HTA gradul I** TAS 140-159 sau TAD 90-99	**HTA gradul II** TAS 160-179 sau TAD 100-109	**HTA gradul III** TAS ≥180 sau TAD≥110
Fără alți factori de risc	• Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva luni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
1-2 factori de risc	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertesiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
≥3 factori de risc	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață pentru câteva săptămâni • Apoi adaugă tratament antihipertensiv pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
Afectare de OT, BCR stadiul 3 sau diabet	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg
BCV simptomatică, BCR ≥stadiul 4 sau DZ cu AOT / alți factori de risc	• Modificări ale stilului de viață • Fără intervenții asupra TA	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv pentru TA<140/90 mmHg	• Modificări ale stilului de viață • Tratament antihipertensiv imediat pentru obținerea unor valori TA<140/90 mmHg

Tabelul 6.7. Contraindicații absolute și posibile ale terapiei antihipertensive

Medicament	Contraindicații absolute	Contraindicații relative
Diuretice tiazidice	Guta	Sindrom metabolic, Intoleranța la glucoză, Sarcina, hipercalciemie, Hipokaliemie
Beta-blocanți	Astm Bloc A-V (grad 2 sau 3)	Sindrom metabolic, Intoleranță la glucoză, Atleți și pacienți activi fizic, BPCO (cu excepția beta-blocanților vasodilatator)
Antagoniștii de calciu (dihidropiridine)		Tahiaritmii, insuficiență cardiacă
Antagoniștii de calciu (verapamil, diltiazem)	Bloc A-V (grad 2 sau 3), bloc trifascicular Disfuncția severă a VS Insuficiență cardiacă	
IECA (inhibitorii enzimei de conversie)	Sarcină Edem angioneurotic Hiperkaliemie Stenoză bilaterală a arterelor renale	Femei fertile
BRA (blocanții receptorilor de angiotensină)	Sarcina, Hiperkaliemie Stenoza bilaterala a arterelor renale	Femei fertile
Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi	Insuficiență renală acută (RFG < 30 mL/min) Hiperkaliemie	

Tabelul 6.8. Medicamentele antihipertensive de preferat în situații specifice

Afectare de organ țintă mediată de hipertensiune	
Hipertrofie ventriculară stângă	IECA, antagonist de calciu, BRA
Ateroscleroză asimptomatică	Antagonist de calciu, IECA
Microalbuminurie	IECA, BRA
Disfuncție renală	IECA, BRA
Evenimente clinice cardiovasculare	
AVC în antecedente	Orice preparat antihipertensiv eficient
Infarct miocardic în antecedente	BB, IECA, BRA
Angină pectorală	BB, Antagoniști de calciu
Insuficiență cardiacă	Diuretice, BB, IECA, BRA, antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi

Anevrism de aortă	BB
Fibrilație atrială, prevenție	BRA, IECA, BB
Fibrilație atrială, controlul frecvenței cardiace	BB, AC non – dihidropiridinici
Boală cronică a rinichiului / proteinurie	IECA, BRA
Boală arterială periferică	IECA, Antagoniști de calciu
Altele	
HTA sistolică izolată	Diuretice, Antagoniști de calciu
Sindrom metabolic	IECA, BRA, AC
Diabet zaharat	IECA, BRA
Sarcină	Metildopa, BB, AC
Rasa neagră	Diuretice, AC

Inițierea tratamentului antihipertensiv cu un singur preparat (monoterapie) este recomandată în cazul pacienților cu hipertensiune ușoară sau cu risc cardiovascular scăzut-moderat. Pacienților cu valori tensionale înalte sau cu risc cardiovascular înalt-foarte înalt, se recomandă tratament combinat din două medicamente sau adăugarea celui de al treilea agent medicamentos [1, 2].

Printre avantajele inițierii tratamentului ca monoterapie se numără atribuirea eficacității și efectelor adverse unui singur preparat, creșterea complianței pacientului. Dacă nu se obține ținta valorilor tensionale, se mărește doza sau se schimbă preparatul antihipertensiv, noul medicament fiind inițiat la rândul lui în doză mică. Dacă nu se obține controlul valorilor TA, se adaugă un nou medicament din altă clasă terapeutică, cu creșterea ulterioară a dozelor, dacă este necesar până la atingerea dozelor maximale. Inițierea tratamentului combinat poate avea ca rezultat un răspuns mai rapid, o mai mare probabilitate de atingere a valorilor-țintă, complianță crescută prin lipsa modificărilor radicale de tratament și un număr mai mic de efecte adverse prin folosirea de doze mai mici [2, 22, 23, 24].

Combinații posibile ale claselor de medicamente antihipertensive

Liniile continue verzi: combinații preferate; linia verde întreruptă: combinație utilă (cu câteva limitări); liniile negre întrerupte: combinații posibile, dar puțin testate; linia roșie: combinații nerecomandate. Deși Verapamilul și Diltiazemul sunt uneori utilizate în asociere cu un beta-blocant pentru a îmbunătăți controlul frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială permanentă, doar antagoniștii de calciu dihidropiridinici ar trebui combinați în mod normal cu beta-blocante. (Figura 6.9)

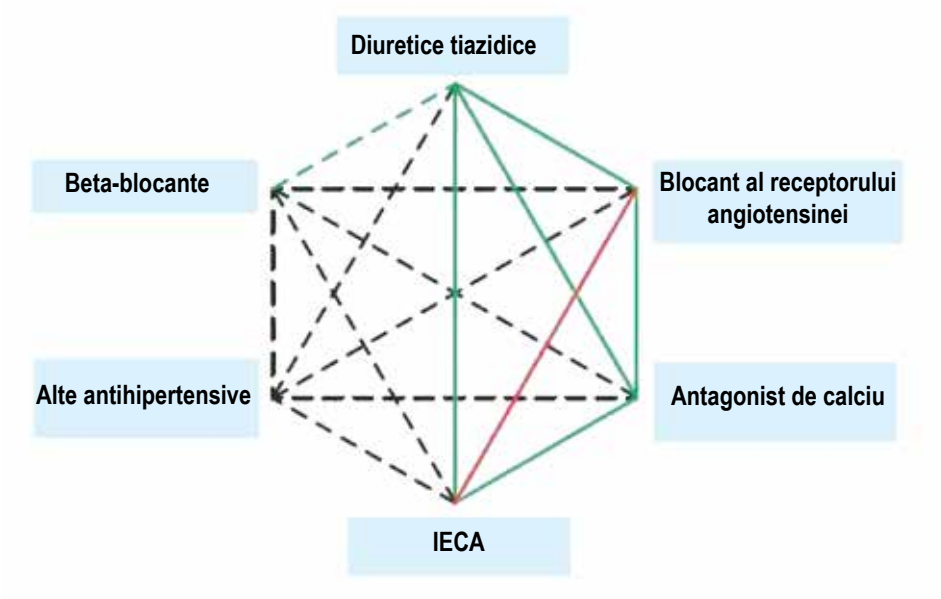


Figura 6.9. Combinațiile claselor de medicamente antihipertensive

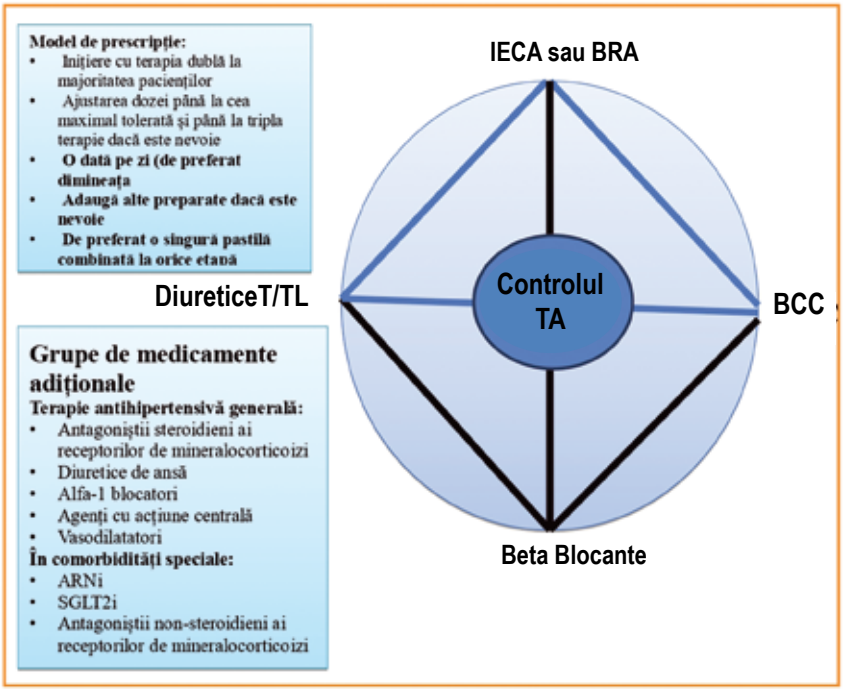

Model de prescripție:
• Inițiere cu terapia dublă la majoritatea pacienților
• Ajustarea dozei până la cea maximal tolerată și până la tripla terapie dacă este nevoie
• O dată pe zi (de preferat dimineața
• Adaugă alte preparate dacă este nevoie
• De preferat o singură pastilă combinată la orice etapă
DiureticeT/TL
Grupe de medicamente adiționale
Terapie antihipertensivă generală:
• Antagoniștii steroidieni ai receptorilor de mineralocorticoizi
• Diuretice de ansă
• Alfa-1 blocatori
• Agenți cu acțiune centrală
• Vasodilatatori
În comorbidități speciale:
• ARNi
• SGLT2i
• Antagoniștii non-steroidieni ai receptorilor de mineralocorticoizi
IECA sau BRA
Controlul TA
BCC
Beta Blocante

Figura 6.10. Combinațiile posibile conform noilor recomandări ale ghidurilor

Clasele de medicamente antihipertensive care pot fi utilizate în asociere:

- Diuretic tiazidic și IECA
- Diuretic tiazidic și BRA (blocant al receptorilor pentru angiotensină)
- Blocant al canalelor de calciu și IECA
- Blocant al canalelor de calciu și BRA (blocant al receptorilor pentru angiotensină)
- Blocant al canalelor de calciu și diuretic tiazidic
- Beta-blocant și blocant al canalelor de calciu

Urmărirea pacienților hipertensivi și ameliorarea controlului tensiunii arteriale

Persoanele cu TA normal-înaltă sau cu hipertensiune de „halat alb" necesită urmărire regulată, cel puțin o dată pe an, pentru măsurarea TA în cabinet, dar și în afara acestuia, pentru evaluarea profilului de risc cardiovascular și pentru a atrage atenția și a efectua recomandările necesare referitoare la schimbarea stilului de viață.

După inițierea tratamentului antihipertensiv, este necesară reexaminarea pacienților la intervale de 1-3 luni, pentru a evalua efectele medicamentelor asupra TA și pentru a aprecia eventualele reacții adverse. La atingerea țintei terapeutice, intervalul optim de urmărire este cel puțin anual. Se recomandă evaluarea factorilor de risc și a afectării organelor-țintă mediată de hipertensiune cel puțin o dată la doi ani.

La administrarea tratamentului antihipertensiv regulat, se produce regresiunea afectării organelor-țintă și se atestă o reducere a morbidității și a mortalității de cauză cardiovasculară. În cazul detectării unor valori necontrolate a TA, se impune identificarea cauzei apariției acesteia, cum ar fi: aderența scăzută la tratament, hipertensiune de „halat alb" persistentă, consumul de substanțe care cresc valorile TA.

Actualmente este unanim acceptat și cunoscut că nu există cure de tratament antihipertensiv și tratamentul hipertensiunii arteriale este pe viață. A fost demonstrat, că dacă o persoană hipertensivă după o perioadă de tratament abandonează medicația, ulterior se majorează dublu incidența complicațiilor și mortalitatea [29].

Complianța la tratament antihipertensiv poate fi îmbunătățită prin:

- Metode care implică pacientul:
  - informarea pacientului și strategii motivaționale;
  - terapie de grup;
  - automatizarea măsurării tensiunii arteriale;
  - automanagementul prin sisteme simple.

- Metode care implică tratamentul:
  - este necesar de a utiliza scheme simplificate de tratament;
  - utilizarea de cutii pentru repartiția dozelor pe zile, ore.
- Metode care implică sistemul de sănătate:
  - îngrijirea intensivă (monitorizare, verificare telefonică, vizite la domiciliu ș.a.) [29].

Tratamentul hipertensiunii arteriale în situații speciale

Hipertensiunea arterială la vârstnici

HTA reprezintă cel mai frecvent factor de risc modificabil la pacientul vârstnic. Beneficiile aduse de tratarea acestei categorii de pacienți sunt prevenirea evenimentelor CV fatale și nonfatale. Clasele medicamentelor recomandate sunt diureticele și blocantele canalelor de calciu.

β-blocantele sunt mai puțin folosite, mai puțin eficiente la vârstnici și fără efect demonstrat asupra mortalității de orice cauză când sunt utilizate în monoterapie. Pot fi recomandate ca tratament de linia a II-a sau în contextul unei patologii asociate. Agoniștii α-centrali și blocantele α-periferice necesită precauție la vârstnici (din cauza reacțiilor adverse – xerostomie, hipotensiune ortostatică). Diureticele se inițiază în doză mică, necesită titrare graduală, deoarece pacientul vârstnic hipertensiv de mult timp tolerează dificil o scădere rapidă a TA din cauza capacității diminuate de autoreglare a fluxului cerebral și coronarian [1, 22, 28].

Hipertensiunea arterială la pacienții tineri

La copiii prepubertali, HTA cronică este cauzată cel mai frecvent de boli renale parenchimatoase sau vasculare congenitale, sau dobândite.

La adolescenții hipertensivi, cel mai probabil, HTA este esențială. Factorii, care duc la apariția HTA la această vârstă, sunt: antecedentele heredocolaterale hipertensive, obezitatea, sedentarismul și creșterea grosimii septului interventricular în timpul sistolei (evaluat prin ecocardiografie).

După stabilirea diagnosticului de HTA la copil sau adolescent și după realizarea investigațiilor necesare, se recomandă: scăderea masei corporale în cazul unui pacient supraponderal, activitate fizică regulată, reducerea consumului de sodiu. Copii care necesită tratament medicamentos, de obicei sunt tratați ca și adulții. Tratamentul se recomandă cu prudență, al cărui scop trebuie să fie reducerea valorilor TA < 140/90 mmHg [23].

Hipertensiunea arterială și sindromul metabolic

Sindromul metabolic este asocierea minimum a trei din următoarele criterii:

- ✓ Obezitate abdominală, definită prin circumferință abdominală > 94 cm bărbați, >80 cm femei;
- ✓ Nivel crescut de trigliceride >150 mg/dl (1,7 mmol/l);

- ✓ Nivel scăzut de HDL-colesterol <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) bărbați; < 46 mg/dl (<1,2 mmol/l);
- ✓ Creșterea tensiunii arteriale: TAS >140 mmHg, TAD >90 mmHg, sau tratament pentru HTA diagnosticată anterior;
- ✓ Nivel crescut al glicemiei à jeun ≥110 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) sau diabet zaharat tip 2, diagnosticat anterior [30].

Sindromul metabolic crește riscul CV atât prin factorii de risc individuali ce-l definesc, cât și prin prezența hiperuricemiei, a statusului proinflamator, afectarea procesului de fibrinoliză și a stresului oxidativ. Schimbarea modului de viață formează o componentă esențială a terapiei. Clasele de medicamente ca prima linie sunt IECA și blocantele canalelor de calciu. Beta-blocantele, terapie de linia a doua, cresc insulinorezistența, urgentând tranzitul către diabet zaharat. Un efect mai puțin menționat îl exercită β-blocantele vasodilatatoare precum: Carvedilol, Nebivolol, Celiprolol. Medicația antihipertensivă este recomandabilă doar dacă persistă TA ≥140/90 mmHg după o perioadă în care au fost introduse măsuri de schimbare a modului de viață. [22, 23, 28].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu diabet zaharat

Tratamentul antihipertensiv se inițiază când valorile tensionale depășesc 130/80 mmHg, țintele terapeutice fiind 120-129/70-79 mmHg atunci când este posibil și sunt tolerate, deoarece pacienții cu diabet zaharat pot dezvolta hipotensiune ortostatică, cauzată de neuropatia diabetică. Pot fii folosite oricare dintre clasele de antihipertensive, în funcție de comorbidități. În cazul când pacienții asociază microalbuminurie sau proteinurie, sunt de elecție IECA sau BRA. Atingerea valorilor țintă a TA, valori care ar asigura protecție cardiovasculară optimă, necesită combinarea unui IECA cu un alt agent antihipertensiv.

Ca a doua linie de tratament, se poate utiliza un diuretic tiazidic. Studiul ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease PreterAx and DiamicronN MR Controlled Evaluation*) a demonstrat că această asociere scade riscul dezvoltării complicațiilor microvasculare și macrovasculare la pacienții diabetici sau un blocant al canalelor de calciu fiind neutru metabolic [31].

Beta-blocantele sunt luate în considerare ca linia a treia sau a patra de tratament, deoarece în cazul lor există riscul de insulinorezistență. Valorile glicemice nu cresc foarte mult și efectul depinde de tipul de β-blocant. Metoprololul influențează controlul valorilor glicemice, Carvedilolul nu afectează controlul glicemiei în prezența IECA [22, 28].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu boală cerebrovasculară

La pacienții hipertensivi cu istoric de AVC sau atac ischemic tranzitor ce prezintă valori tensionale ≥130/80 mmHg se recomandă tratament antihiperten-

siv ce are ca țintă menținerea valorilor TAS 120-129 mmHg. Controlul TA se poate face cu ajutorul oricărei clase de preparate antihipertensive. În ceea ce privește prevenirea unui nou eveniment ischemic cerebral, studiile denotă beneficii ca rezultat al administrării diureticelor, IECA, BRA și blocantelor canalelor de calciu în limitele toleranței pacientului [22, 28].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu insuficiență cardiacă

HTA este unul dintre factorii de risc care în evoluția sa progresează spre insuficiență cardiacă, complicație a HTA aproape la fel de frecventă ca AVC [28]. Majoritatea antihipertensivelor scad riscul de apariție a insuficienței cardiace, cu excepția blocantelor α-adrenergice – mai puțin eficiente decât celelalte clase de medicamente antihipertensive [32].

Clasele de preparate antihipertensive recomandate sunt: diuretice, β-blocante, IECA, BRA, antialdosteronice, pacienților cu insuficiență cardiacă și cu fracția de ejecție scăzută, inclusiv și celor cu fracția de ejecție prezervată, dar simptomatici, se recomandă SGLT2 inhibitori, celor cu istoric de stenoză sau cu regurgitare de valvă aortică, cu regurgitare de valvă mitrală moderat/severă – inhibitori ai RAAS ca parte a tratamentului. Inițierea tratamentului antihipertensiv se recomandă atunci când valorile tensionale depășesc 130/80 mmHg, iar ținta tratamentului este obținerea unor valori TAS 120-129 mmHg și TAD 70-79 mmHg.

Nu se recomandă folosirea blocantelor canalelor de calciu cu efect inotrop negativ (Verapamil, Diltiazem) sau a moxonidinei la pacienții cu fracție de ejecție scăzută, fiind demonstrată creșterea mortalității în cazul acestora. În caz de insuficiență cardiacă acută și de valori TA crescute, se recomandă utilizarea preparatelor de nitrați administrate intravenos [22, 28].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu angina pectorală și cu antecedente de infarct miocardic

În funcție de severitatea bolii coronariene și de simptomatologie, sunt preferate anumite clase de preparate antihipertensive. La pacienții cu infarct miocardic în antecedente se recomandă β-blocante și IECA. Studiile au demonstrat că BRA pot fi luate în considerare în acest context, în caz de necesitate (studiul OPTIMAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*)) [33]. Se recomandă tratament antihipertensiv atunci când valorile tensionale depășesc 130/80 mmHg pentru a atinge valori țintă 120-129/ 70-79 mmHg.

Pentru pacienții cu angină pectorală sunt recomandate β-blocantele și blocantele canalelor de calciu [28].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu fibrilație atrială

Pentru pacient cu HTA și cu fibrilație atrială, pentru controlul frecvenței cardiace se recomandă folosirea β-blocantelor și blocantelor canalelor de calciu non-dihidropiridinice. În cazul prevenirii fibrilației atriale, pacientului hipertensiv cu afectare cardiacă se indică folosirea IECA sau BRA (superioare β-blocantelor și blocantelor canalelor de calciu în prevenirea primului episod de fibrilație atrială) [22, 28, 34]. Tensiunea arterială necesită să fie strict controlată când se administrează tratament anticoagulant, risc de accident cerebral și episoade hemoragice sunt mai mari la TAS >140 mmHg, astfel că un control riguros al valorilor tensionale este strict necesar la acești pacienți [22].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu anevrism aortic

Preparatele recomandate sunt β-blocantele. Conform dovezilor studiilor, clasa dată de preparate contribuie la încetinirea progresiei anevrismului aortic [22, 28].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu boală arterială periferică

La pacienții cu boală arterială periferică, pentru controlul valorilor tensiunii arteriale sunt recomandați IECA și blocanții canalelor de calciu, acestea având dovezi de reținere a procesului de ateroscleroză și s-au dovedit a fi superioare diureticilor și β-blocanților (indicație de clasa IIb, nivel de evidență A) [22, 28, 30].

Hipertensiunea arterială la pacienții cu boala renală cronică

Se recomandă tratament antihipertensiv atunci când valorile tensionale depășesc 130/80 mm Hg la pacienții cu BCR moderat/severă și RFG >30 ml/min/1,73 m^2 pentru a atinge valori țintă 120-129/70-79 mmHg.

Pacienții hipertensivi cu RFG < 20 ml/min/1,73 m^2 ținta valorilor tensionale este 120-129/70-79 mmHg, tratamentul antihipertensiv v-a include și SGLT2 inhibitori pe lângă alte medicamente antihipertensive.

Medicamentele recomandate ca prima linie la această categorie de pacienți sunt IECA și BRA. IECA sunt eficiente în scăderea albuminuriei la pacienții cu nefropatie diabetică și non-diabetică, la pacienți cu boală cardiovasculară și în prevenirea microalbuminuriei [28, 35].

Asocierea IECA sau BRA și un blocant de canal calcic este mai eficientă în controlul TA și prevenirea creșterii creatininei serice și a progresiei bolii renale. Asocierea între IECA și diuretic tiazidic este mai puțin eficientă în prevenirea proteinuriei. Nu se recomandă antagoniști aldosteronici la pacienții cu boală renală cronică, în special în asociere cu IECA sau cu BRA, din cauza riscului de scădere a funcției renale și a hiperkaliemiei. De asemenea, la pacienții cu o valoare a creatininei serice >1,5 mg/dl sau o rată a filtrării glomerulare

<30 ml/min/1,73m^2, este indicată substituirea diureticelor tiazidice cu unul de ansă [22, 28, 35].

La pacienții hemodializați este necesar a adapta dozele medicamentelor în funcție de stabilitatea hemodinamică și capacitatea medicamentului de a fi dializat, cu specificarea că pot fi administrate toate clasele de antihipertensive cu excepția diureticelor [22, 28].

Hipertensiunea arterială la femei și la bărbați

Nu există dovezi privind eficiența diferențiată a medicației antihipertensive în funcție de gen. Abordarea terapeutică poate fi influențată de condiții asociate fiecărui gen în parte: femei aflate în vârsta fertilă, gravide, prezența disfuncției erectile.

În cazul femeilor în perioada fertilă, se recomandă evitarea utilizării IECA și BRA ținând cont de potențialul teratogen al acestora.

Chiar și contraceptivele orale ce conțin doze mici de estrogeni sunt asociate cu riscul de hipertensiune, accident vascular cerebral și infarct miocardic. Doar contraceptivele bazate pe progesteron sunt indicate femeilor cu tensiune arterială crescută.

Disfuncția erectilă este considerată un factor de risc cardiovascular independent și un factor precoce de afectare de organ. Comparativ cu medicamentele antihipertensive mai vechi, cum ar fi: diureticele, β-blocantele, agoniștii centrali, agenții mai noi nu influențează (IECA, blocantele canalelor de calciu) sau au un efect benefic asupra funcției erectile (BRA) [22, 28].

Hipertensiunea arterială în sarcină

HTA în sarcină include următoarele entități:

- *HTA preexistentă sarcinii,* definită ca TA >140/90 mmHg, preexistentă sarcinii sau care se decelează în primele 20 de săptămâni de sarcină și persistă, de obicei, mai mult de 42 de zile postpartum, poate fi însoțită de proteinurie.
- *HTA gestațională* este indusă de sarcină, fără proteinurie. HTA gestațională, asociată cu proteinurie masivă (>300 mg/l sau 500 mg/24 de ore), este cunoscută ca preeclampsie. Această formă de HTA apare după 20 de săptămâni de gestație și dispare în primele 42 de zile postpartum.
- *HTA preexistentă sarcinii cu HTA gestațională suprapusă și cu proteinurie* se caracterizează prin agravarea unei HTA preexistente dincolo de săptămâna a 20-a de gestație, prezența proteinuriei >3 g/zi.
- *HTA neclasificabilă* este HTA fără manifestări sistemice, depistată dincolo de săptămâna a 20-a de gestație. Dacă la a 42-a zi postpartum HTA persistă, aceasta este preexistentă sarcinii, iar dacă dispare, este HTA gestațională [22, 30].

Tratamentul nefarmacologic include activitate fizică ușoară până la moderată după o consultație cu un obstetrician. Nu se recomandă restricția de sare [22, 28].

Un tratament antihipertensiv se inițiază pentru valori ale TA 140/90 mmHg, în cazul gravidelor cu HTA gestațională cu sau fără proteinurie, a HTA gestaționale suprapuse peste HTA preexistentă sau a HTA cu afectare subclinică de organ țintă. În alte circumstanțe, tratamentul se începe la valori ale TAS >150 mmHg sau ale TAD >95 mmHg.

Medicamentul de prima intenție este Metildopa. Aceeași eficacitate o prezintă și Labetalolul. De asemenea se poate administra și Metoprololul. Ca terapie de a doua intenție, se va alege un blocant al canalelor de calciu – Nifedipina (administrare per os), Isradipina (administrare intravenos). Diureticele trebuie evitate, întrucât pot determina hipoperfuzie placentară. De asemenea sunt interzise IECA, BRA – pot cauza malformații fetale [22, 28].

Creșterea TAS >160 mmHg sau TAD >110 mmHg la o femeie gravidă este considerată o urgență medicală și se recomandă internarea. Tratamentul inițiat în acest caz este Labetalol parenteral, Metildopa per os sau Nifedipină parenteral. Drogul de elecție în criza hipertensivă este Labetalolul. În condițiile HTA gestaționale cu proteinurie, tulburări vizuale, anomalii de coagulare sau stres fetal, se recomandă inducerea nașterii sau operație de cezariană [37].

Hipertensiunea arterială rezistentă la tratament

American Heart Association (AHA) consideră rezistentă o HTA necontrolată cu trei medicamente antihipertensive în doze maxime tolerate, dintre care unul este diuretic (la pacienți la care au fost excluse posibile cauze de hipertensiune arterială secundară) sau HTA controlată, dar care necesită cel puțin patru medicamente.

Cauzele HTA false:

- HTA de cabinet, efectul de „halat alb”;
- HTA prin utilizarea unui manșon neadecvat sau cauzată de artere extrem de calcificate.

Cauzele HTA rezistente:

- complianță ineficientă la tratament (scheme terapeutice complicate, instruire insuficientă a pacientului, pacient cu tulburări de memorie sau afecțiuni psihice, costul ridicat al medicamentelor);
- mod de viață neadecvat – obezitate, fumat, consum excesiv de alcool (inclusiv și „binge-drinking” – cantitate mare de alcool, dar la intervale mari de timp);
- utilizarea medicamentelor care cresc TA: antiinflamatoare nesteroidene, glucocorticosteroizi, licorice, cocaina, simpatomimetice (decongestionante, anorexigene), contraceptive orale, suplimente dietetice în exces;

- apnee obstructivă în somn;
- încărcarea de volum prin terapie diuretică neadecvată, progresia insuficienței renale, aport crescut de sodiu, hiperaldosteronism.

Cauze secundare neidentificate ale HTA rezistente:

- boală renală parenchimatoasă sau renovasculară;
- hiperaldosteronism primar;
- sindrom de apnee în somn;
- feocromocitom;
- sindrom Cushing;
- boli tiroidiene;
- coarctația de aortă;
- tumori intracraniene.

Managementul unui pacient cu HTA refractară necesită o anamneză și un examen obiectiv minuțios, completat de un set de investigații paraclinice care ar exclude unele cauze secundare. La pacienți cu HTA rezistentă, se poate recurge la creșterea dozei de diuretic, însă la majoritatea este necesară adăugarea unui al patrulea, uneori al cincilea medicament antihipertensiv, cu mecanisme de acțiune total sau parțial diferite de cele ale preparatelor deja administrate. Studiile recente remarcă eficacitatea asocierii Spironolactonei în doze 25-50 mg/zi sau a Amiloridului la schemele terapeutice care includ deja majoritatea claselor de antihipertensive.

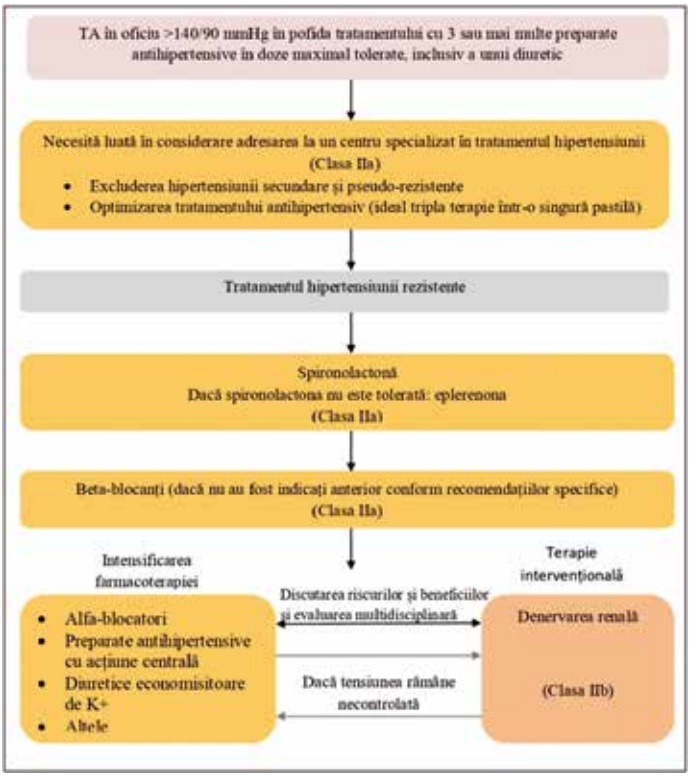

TA în oficiu >140/90 mmHg în pofida tratamentului cu 3 sau mai multe preparate antihipertensive în doze maximal tolerate, inclusiv a unui diuretic
Necesită luată în considerare adresarea la un centru specializat în tratamentul hipertensiunii (Clasa IIa)
Excluderea hipertensiunii secundare și pseudo-rezistente
Optimizarea tratamentului antihipertensiv (ideal tripla terapie într-o singură pastilă)
Tratamentul hipertensiunii rezistente
Spironolactonă
Dacă spironolactona nu este tolerată: eplerenona
(Clasa IIa)
Beta-blocanți (dacă nu au fost indicați anterior conform recomandațiilor specifice)
(Clasa IIa)
Intensificarea farmacoterapiei
Terapie intervențională
Discutarea riscurilor și beneficiilor și evaluarea multidisciplinară
Alfa-blocatori
Preparate antihipertensive cu acțiune centrală
Diuretice economisitoare de K+
Altele
Denervarea renală
(Clasa IIb)
Dacă tensiunea rămâne necontrolată

Figura 6.11. Managementul hipertensiunii rezistente la tratament

La pacienții cu valori TA crescute, în pofida tratamentului optim medicamentos cu valori TAS >160 mmHg, TAD >110 mmHg confirmate prin monitorizarea pe 24 de ore a tensiunii arteriale, pot fi luate în considerare procedurile invazive de tipul denervării renale

sau stimularea baroreceptorilor carotidieni (indicație de clasa I, nivel de evidență C) [22, 23, 28, 30].

Denervarea renală

Inervația simpatică renală are rol în stimularea sintezei de renină, creșterea reabsorbției de sodiu și scăderea fluxului sangvin renal, ca rezultat are loc creșterea presiunii arteriale. Simpatectomia chirurgicală neselectivă pentru scăderea tensiunii arteriale efectuată anterior a demonstrat efecte adverse – anhidroza, disfuncții urinare, disfuncții sexuale, hipotensiune ortostatică, tahicardie, ceea ce a dus la renunțarea la această practică. Ablația cu radiofrecvență a inervației simpatice renale s-a dovedit eficientă la pacienții cu HTA rezistentă, cu complicații mai mici și mai puțin frecvente față de terapia chirurgicală [1].

Stimularea baroreceptorilor carotidieni

Stimularea electrică a baroreceptorilor carotidieni folosind dispozitivele implantabile contribuie la micșorarea tonusului simpatic și la creșterea tonusului parasimpatic, ducând la scăderea rezistenței vasculare periferice, a frecvenței cardiace și, ca rezultat, a tensiunii arteriale. În context, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a face dispozitive cât mai ușor de tolerat și cu baterii cu durată lungă de viață [1].

6.5. Urgențe hipertensive

Criza hipertensivă

Rapiditatea creșterii tensiunii arteriale este mai importantă decât valoarea absolută a acesteia. Creșteri nu foarte mari, dar rapide ale TA pot să compromită funcția organelor-țintă la pacienții normotensivi anterior, cum poate fi în preeclampsie sau glomerulonefrita acută. În contrast, pacienții hipertensivi, cu istoric îndelungat de HTA necontrolată, pot tolera creșteri mari ale TA, fără risc prea mare de afectare acută de organe-țintă [22, 30, 26].

Tabelul 6.9. Caracteristicile clinice ale crizei hipertensive

TA	**>180/110 mmHg**
Fundul de ochi	Hemoragii, exsudate, edem papilar
Cord	Creșterea intensității șocului apexian, semne de insuficiență cardiacă congestivă
Status neurologic	Cefalee, confuzie, somnolență, stupor, tulburări vizuale, deficite focale, convulsii, comă
Renal	Oligurie, azotemie
Gastrointestinal	Greață vărsături

Condiții care pot mima o criză hipertensivă:

- ✓ Uremia de alte cauze, în mod special cu supraîncărcare cu volum;
- ✓ Accident vascular cerebral;

- ✓ Hemoragie subarahnoidiană;
- ✓ Tumori cerebrale;
- ✓ Epilepsie;
- ✓ Boli ale țesutului conjunctiv: lupus cu vasculită cerebrală;
- ✓ Encefalopatii;
- ✓ Abuz de substanțe simpatomimetice: cocaină, amfetamine;
- ✓ Hipercalciemie;
- ✓ Insuficiență acută de ventricul stâng;
- ✓ Anxietate acută cu sindrom de hiperventilație [26].

În tratamentul UH există două probleme vital importante: cât de rapid și cât de mult să scădem TA. În multe situații nu este necesară normalizarea rapidă a TA și aceasta ar trebui în general evitată din cauza riscului de a induce posibile complicații ischemice precum AVC, infarctul miocardic acut, insuficiență renală acută, pierderi de vedere (ocluzie de arteră retiniană). Perfuzia diferitor organe, în particular cea cerebrală, este supusă fenomenului de autoreglare. Frecvent, scăderea bruscă cu mai mult de 20-25% din TA medie în primele minute, până la una-două ore, poate depăși capacitatea cerebrală de a menține o presiune de perfuzie cerebrală sau coronariană adecvată.

Cu câteva excepții, în majoritatea cazurilor se recomandă micșorarea valorilor TA cu < 25% în primele ore, cu monitorizare atentă ulterioară. Doar în cazul disecției de aortă se recomandă reducerea rapidă a valorilor TA între 100 și 120 mmHg. La fel și la pacienții cu edem pulmonar acut este indicată reducerea promptă a valorilor TA [22, 23].

La pacienții cu AVC ischemic, ghidurile actuale recomandă reducerea valorilor presionale doar dacă HTA este severă (TAS >220 mmHg, TAD >120 mmHg) sau dacă asociază o UH cu risc foarte mare (encefalopatie hipertensivă, disecție de aortă, sindrom coronarian acut, preeclampsie, eclampsie). Dacă este inițiat tratamentul antihipertensiv, se recomandă ca TA medie să fie micșorată cu <15%, iar TAD să nu scadă <110 mmHg în primele 24 de ore [22].

În cazul sindroamelor hemoragice cerebrovasculare, nu există un consens unic în vederea scăderii valorilor TA. Pe de o parte, se admite că micșorarea TA reduce dimensiunile hematomului, pe de altă parte, există riscul diminuării perfuziei cerebrale, deja afectată prin creșterea presiunii intracraniene. Astfel că, și în acest caz, scăderea valorilor tensionale se face ținând cont de prezența semnelor de hipertensiune intracraniană și nu se va face în cazul când <160/90 mmHg.

O greșeală frecventă în tratamentul UH este suspendarea tratamentului parenteral înaintea stabilirii unui control eficient cu antihipertensive orale, ajungându-se în așa mod la rebound [13]. Alegerea unui preparat antihipertensiv pentru tratamentul crizei hipertensive este în funcție de prezentarea clinică și de situație.

Definiție, clasificare și managementul general al urgențelor hipertensive

Urgența hipertensivă este un sindrom clinic caracterizat prin creșterea rapidă, severă și persistentă a TA, cel mai frecvent cu valori mai mari de 180 mmHg pentru TAS și/ sau 110 mmHg pentru TAD, cu un potențial de deteriorare acută a funcției unuia sau a mai multor organe-țintă [28, 38].

Este necesar de menționat faptul că nu nivelul absolut al valorilor tensionale este periculos, ci rata și rapiditatea creșterii tensiunii arteriale.

Urgență hipertensivă extremă (cu risc vital major): formă severă a TA, care se asociază cu afectarea acută sau progresivă a organelor-țintă [38]. Această stare clinică necesită reducerea imediată (maximum timp de o oră) a TA cu remedii administrate intravenos [38, 39].

Urgență hipertensivă comună (relativă): creștere severă și persistentă a TA, dar fără semne de afectare acută a organelor-țintă. În această situație este indicată reducerea treptată a TA timp de 24 de ore, de obicei folosind antihipertensive orale [22, 30, 38].

În concluzie, nu valoarea TA face distincția dintre aceste două tipuri de urgențe, ci afectarea acută a organelor-țintă.

Hipertensiune arterială severă, accelerată sau malignă

Pacient cu valori foarte crescute ale TA asociate cu leziuni de tip ischemic al organelor-țintă (retină, rinichi, inimă, creier). Diagnosticul poate fi stabilit în baza criteriilor: HTA severă cu TA diastolică >125 mmHg și visceralizarea TA (hemoragii și exsudate retiniene, edem papilar, insuficiență cardiacă, encefalopatie hipertensivă, insuficiență renală).

Morfopatologic: la nivelul arteriolelor, apare o modificare asemănătoare foiței de ceapă, ulterior se dezvoltă arteriolita necrozantă, afectarea mediei pereților vasculari, spasm arteriolar sever.

Fiziopatologic: spasmul arteriolar sever contribuie la scăderea fluxului sangvin, în special la nivelul rinichilor, care declanșează hiperaldosteronism secundar.

Diagnosticul poate fi stabilit în baza criteriilor: HTA severă cu TA diastolică >125 mmHg și visceralizarea TA (hemoragii și exsudate retiniene, edem papilar, insuficiență cardiacă, encefalopatie hipertensivă, insuficiență renală).

Tratament: Labetalol, Nitroprusiat, Nicardipină, Furosemid.

Mențiuni: dacă diureticele sunt insuficiente pentru corectarea retenției de volum, se poate recurge la ultrafiltrație și dializă temporară [22, 23, 28].

Managementul în caz de urgență hipertensivă

Stabilirea nivelurilor tensiunii arteriale; verificarea tipului de urgență hipertensivă; managementul UH conform afectării organelor-țintă și a comorbidităților; verificarea cauzelor de instalare a urgenței hipertensive.

Anamneza

În abordarea unui pacient hipertensiv este necesar de colectat anamneza minuțios, luând în considerare următoarele momente: HTA esențială sau secundară; vechimea HTA; tratamentul efectuat și răspunsul TAS, și al TAD la remediile antihipertensive, dozele medicamentelor; tratamentul antihipertensiv a fost aplicat continuu sau intermitent.

Examenul clinic

În funcție de organul-țintă afectat, manifestările clinice pot fi următoarele:

- Simptome generale: febră, diaforeză, paliditate, acufene, epistaxis.
- Simptome ale afectării sistemului cardiovascular: durere toracică, dispnee, edem pulmonar, palpitații, dereglări de ritm, TA majorată la ambele brațe, TA medie majorată.
- Simptomele afectării sistemului nervos central: cefalee, amețeli, greață, vomă.
- Dereglări de conștiență: confuzie, somnolență, obnubilare, stupoare, comă, deficite de focar, convulsii.
- Simptome renale: oligurie, hematurie, proteinurie, dezechilibre electrolitice, azotemie, uremie.
- Simptome oftalmice: sclipire, scotoame, vedere încețoșată, defecte vizuale, diplopie, amauroză [38].

Investigații paraclinice

Investigațiile paraclinice și volumul lor vor fi în funcție de tipul de instituție,în care se află pacientul.

- **Pentru instituțiile de asistență medicală primară.** Examenul instrumental obligatoriu va include: ECG – semne de hipertrofie ventriculară stângă, de ischemie acută a miocardului. Examenul fundului de ochi – hemoragie, exsudate, edem papilar.
- **Pentru echipele de asistență medicală urgentă.** Examenul instrumental obligatoriu va include: ECG, Puls-oximetrie.
- **Pentru Departamentul Medicină de Urgență, pentru ATI, precum și pentru alte secții spitalicești.**

Tabelul 6.10. Rezultatele paraclinice în funcție de cauza urgenței hipertensive

Categoria de diagnostic	Dovada afectării organului-țintă
Disecția de aortă	CT angiograma sau ecocardiografia transesofagiană
Infarct miocardic acut	Edem interstițial la radiografia toracică Modificări pe ECG, elevarea biomarkerilor cardiaci
Sindrom coronarian acut	Diagnostic clinic și/sau modificări ECG și/sau elevarea biomarkerilor injuriei cardiace

Insuficiență renală acută	Creșterea creatininei serice, proteinurie
Preclampsie/eclampsia, sindromul HELLP	Proteinurie, hemoliză, creșterea enzimelor hepatice, scăderea trombocitelor
Encefalopatie hipertensivă	Diagnostic clinic ce include alterarea statutului mental asociat cu creșterea valorilor TA, putem identifica edem papilar, hemoragii la fundoscopie, RMN va decela edem cerebral cu predilecție a părții posterioare a substanței albe a creierului
Hemoragie subarahnoidiană	Modificări CT a creierului, eritrocite în puncția lombară
Hemoragie intracraniană	Modificări la CT a creierului
Ictus ischemic acut	Diagnosticul include deficit neurologic nou, excluzând alte cauze
Hipertensiune postoperatorie	Apare la două ore după intervenție chirurgicală, durează șase ore sau mai puțin
Criză adrenergică	Manifestările clinice apar după utilizarea de cocaină, amfetamină; la pacienți cu feocromocitom demonstrată după analiza de urină de 24 de ore pentru catecolamine și metanefrină

Tratamentul urgențelor hipertensive

I. Tratamentul urgenței hipertensive comune

Spitalizarea nu este obligatorie, reducerea TA se realizează treptat (ore). Tratamentul antihipertensiv oral se inițiază la valori de TAS >180 mmHg, TAD >110 mmHg. Reducerea TA se realizează treptat (ore).

Remediile antihipertensive se administrează oral: Nifedipină 5-10 mg sublingual (s/l) sau oral sau Captopril 6,25-50 mg s/l sau oral, sau Nicardipina 20 mg oral, sau Metoprolol 50 sau 100 mg oral, sau Labetalol 100-200 mg oral, sau Clonidină 0,2 mg oral, la fiecare 60 min. câte 0,1 mg (maximum 0,8 mg) (contraindicată în encefalopatia hipertensivă și AVC). Furosemid 20-40 mg oral [38].

II. Principiile managementului urgenței hipertensive extreme

Pacienții cu encefalopatie sau cu semne de ischemie acută rapid progresivă (minute) trebuie să fie spitalizați în secția anestezie terapie intensivă. Se realizează linia venoasă și începe monitoring-ul TA cu sfigmomanometrul automatic. Imediat se administrează remediile antihipertensive pe cale intravenoasă și se efectuează analiza generală a sângelui și a urinei.

La pacienții cu complicații extracerebrale și cu disfuncții ale organelor extracerebrale, reducerea TAS se realizează rapid cu 20-25%, în primele două ore, sau reducerea TAD se face rapid până la 100-110 mmHg, în primele două ore [38].

La pacienții cu afectarea acută a creierului, terapia antihipertensivă nu este obligatorie. Remediile antihipertensive se administrează în afectarea acută a cre-

ierului doar în condițiile unei creșteri TA peste 220/130 mmHg și reducerea TA se va realiza treptat și foarte lent până la stabilizarea TAD sub 130 mmHg.

La pacienții cu encefalopatie hipertensivă, reducerea TA va fi realizată treptat cu 20 % până la TAD 100 mmHg, în două ore.

III. Tratamentul urgenței hipertensive asociată cu encefalopatie hipertensivă

Medicamente de elecție: Labetalol 20-80 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 10 min. sau 2 mg/min. i.v. în perfuzie (maximum 300 mg) sau Esmolol, sau Nicardipină, sau Furosemid 20-40 mg i.v. în 1-2 min. Fenoldolam.

Ținta terapeutică: scăderea TA medii cu 10-15%.

Riscuri: autoreglarea perfuziei cerebrale poate fi afectată la scăderea mai bruscă a TA și poate duce la infarct ischemic.

Mențiuni: se va evita administrarea preparatelor: nitroprusiat, hidralazină, clonidină [38, 40].

IV. Tratamentul urgenței hipertensive asociată cu insuficiența ventriculară stângă acută hipertensivă

Medicamentele de elecție: Nitroglicerină spray 0,4 mg sublingual, la fiecare la 5-10 min., maximum în trei prize sau Nitroglicerină 5-100 μg/min. i.v. în perfuzie, sau Nitroprusiat de Sodiu 0,25-10 μg/kg/min. i.v. în perfuzie, sau Enalaprilat 1,25-5 mg i.v. la fiecare șase ore. Furosemid 20-40 mg i.v. în 1-2 min.

V. Tratamentul urgenței hipertensive asociată cu sindrom coronarian acut

Medicamente de elecție: Nitroglicerină 5-100 μg/min i.v. în perfuzie sau Nitroglicerină spray – 0,4 mg sublingual, la 5-10 min, maxim în 3 prize sau Metoprolol 5 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 5 min. (maximum 15 mg), sau Esmolol 200-500 μg/kg i.v. în 1-4 min., continuat cu 50-300 μg/kg/min. i.v. în perfuzie, sau Labetalol 20-80 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 10 min. sau 2 mg/min. i.v. în perfuzie (maximum 300 mg) [38, 40].

Ținta terapeutică: nu mai mult de 20-30 % – reducere pentru TAS >160 mmHg.

Riscuri: beta-blocantele pot exacerba insuficiența ventriculară stânga. TA > 180/100 mmHg este contraindicație pentru tratament trombolitic.

Mențiuni: a nu se administra medicamente vasodilatatoare în monoterapie; B-blocantele reduc mortalitatea [40].

VI. Tratamentul urgenței hipertensive asociată cu disecția acută de aortă

Tabelul 6.11. Medicamentele recomandate în urgența hipertensivă asociată cu disecția acută de aortă

Medicamente de elecție	Ținta terapeutică	Riscuri	Mențiuni
Labetalol Esmolol Nitroprusiat + β-blocant Nicardipină+ β-blocant Morfină	TAS 100-120 mmHg Pulsul <60 pe minut	Hipotensiune Nitroprusiatul necesită continuarea tratamentului cu β-blocante	A nu folosi medicație vasodilatatoare în monoterapie. Întotdeauna se administrează β-blocant înaintea tratamentului cu vasodilatatoare pentru prevenirea tahicardiei reflexe

VII. Tratamentul urgenței hipertensive asociată cu hemoragia subarahnoidiană sau cu AVC

Tabelul 6.12. Medicamentele recomandate urgenței hipertensive asociată cu hemoragia subarahnoidiană sau cu accident vascular cerebral

Medicamente de elecție	Ținta terapeutică	Riscuri	Mențiuni
Labetalol Nicardipina Esmolol	TAS< 160 mmHg TA medie < 130 mmHg Pentru prevenirea resângerării	A evita hipotensiunea A menține TAS ≥120mmHg pentru menținerea perfuziei cerebrale	A evita: Nitroprusiat Hidralazină

VIII. Tratamentul preeclampsiei, eclampsiei și a sindromului HELLP

Medicamentele de elecție: Labetalol 20-80 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 10 min. sau 2 mg/min. i.v. în perfuzie (maximum 300 mg) sau Nitroprusiat de sodiu 0,25-10 μg/kg/min. i.v. în perfuzie sau Sulfat de magneziu 4-6 g i.v. în 15-30 min. și urmat 1-2 g/oră i.v. în perfuzie maximum 8-10 g în 24 de ore) – pentru prevenirea convulsiilor Nifedipină 10 mg oral, la fiecare 20 min., maximum 30 mg. Metildopa 250-500 mg oral.

Ținta terapeutică: a micșora valorile TA < 160/110 mmHg. Dacă pacienta are trombocitopenie (trombocite < 100 000 mm^3), se recomandă de scăzut TA< 150/100 mmHg.

Riscuri: risc de hipotensiune. Hidralazina are un răspuns terapeutic imprevizibil, de aceea nu se recomandă de utilizat.

Mențiuni: nu folosiți IECA, întrucât pot provoca malformații fetale. Evitați utilizarea Nifedipinei la paciente peste 45 de ani sau cu insuficiență cardiacă.

Utilizați $MgSO_4$ pentru prevenirea convulsiilor. Drogul de elecție în criza hipertensivă este Labetalolul, iar celelalte opțiuni sunt Nitroprusiatul, respectiv Nitroglicerina, administrate intravenos. Administrarea îndelungată de Nitroprusiat expune fătul la risc de intoxicație cu cianuri. În preeclampsia complicată cu edem pulmonar acut se recomandă de perfuzat continuu Nitroglicerină intravenos. Pentru urgențe hipertensive poate fi utilizat și Urapidil. Se recomandă inducerea nașterii sau operație de cezariană în condițiile HTA gestaționale cu proteinurie, tulburări vizuale, anomalii de coagulare [22, 28, 37, 38, 40].

IX. Tratamentul urgenței hipertensive în criza acută de feocromocitom

Medicamentele de elecție: Fentolamină 5-15 mg i.v. sau Labetalol 20-80 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 10 min. sau 2 mg/min. i.v. în perfuzie (maximum 300 mg) [38, 40].

X. Tratamentul urgenței hipertensive perioperatorii

Medicamentele de elecție: Esmolol 200-500 μg/kg i.v. în 1-4 min., continuat cu 50-300 μg/kg/min. i.v. în perfuzie sau Nitroprusiat de sodiu 0,25-10 μg/kg/min. i./v, în perfuzie, sau Verapamil 5-10 mg i.v. sau Labetalol 20-80 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 10 min. sau 2 mg/min. i.v. în perfuzie (maximum 300 mg) sau Nicardipin i/v perfuzie sau Nitroglicerină.

Ținta terapeutică – a trata preoperator HTA până la nivelul țintă, dar o elevare moderată este acceptabilă. Ghidul european recomandă continuarea tratamentului cu β-blocant sau clonidină, întreruperea putând conduce la rebound. Ținând cont de depleția volemică provocată de operație, se recomandă suspendarea diureticelor și a IECA/BRA în ziua intervenției chirurgicale, urmând a fi reluate după asigurarea repleției volemice.

Riscuri: risc de hipotensiune.

Mențiuni: la pacienții aflați post bypass aortocoronarian, Nitroglicerina este indicată [22, 28, 40].

XI. Urgența hipertensivă în caz de utilizare a drogurilor de tip Amfetamină, LSD, Cocaină sau Extasy

Medicamentele de elecție: Metoprolol 5 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 5 min. (maxim 15 mg) sau Fentolamină 5-15 mg i.v Esmolol 200-500 μg/kg i.v. în 1-4 min., continuat cu 50-300 μg/kg/min. i.v. în perfuzie, sau Labetalol 20-80 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 10 min. sau 2 mg/min. i.v. în perfuzie (maximum 300 mg). Verapamil sau Diltiazem Nitroglicerină – s/l, topic sau i.*v.*

Ținta terapeutică: reducerea acțiunii simpatice excesive. Dispariția simptomelor.

Riscuri: β-blocant se adaugă doar după administrarea de α-blocant, deoarece, fără antagonizarea acestor receptori, va avea loc o „α explozie" și va crește toxicitatea cocainei.

Menţiuni: a avea grijă de frecvența respiratorie [38, 40].

XII. Tratamentul urgenței hipertensive în insuficiența renală acută sau cronică

Medicamentele de elecție*:* Fenoldopam 0,1-0,6 μg/kg/min i.v. în perfuzie sau Labetalol 20-80 mg i.v. în bolus, rebolus în aceeași doză la 10 min. sau 2 mg/min. i.v. în perfuzie (maximum 300 mg); Nicardipină; Dializă.

Ţinta terapeutică: reducerea TA nu mai mult de 20 % în perioada acută.

Riscuri: hipotensiune.

Menţiuni: a evita administrarea preparatelor: Nitroprusiat, IECA.

Medicamentele parenterale utilizate în urgența hipertensivă

1. Labetalol

Dozare

Bolus: 20 mg (0,25 mg/kg pentru un pacient de 80 kg) i.v., timp de administrare – peste 2 min., se permite administrarea a 40-80 mg peste 10 min de interval, până la 300 mg – doza totală;

***Perfuzie intravenoasă*:** inițial 2mg/min.; se titrează până la obținerea răspunsului terapeutic, doza totală – 300 mg.

Mecanism de acțiune și comentarii

Preparat combinat blocant α-1 adrenergic și nonselectiv β-adrenergic, cu un raport de blocare α la β receptori de 1:7. Efectul se instalează în 2-5 min., cu un vârf de acțiune la 15 min., durata acțiunii 2-4 ore. Circulația renală, cerebrală, coronară este menținută. Trece bariera placentară în cantități minime.

Precauții

A evita: utilizarea în caz de bradicardie, blocuri atrioventriculare, insuficiență cardiacă decompensată, la pacienți cu bronhospasm, la pacienții care administrează parenteral Verapamil sau Diltiazem.

Prudență: la pacienții cu afectare hepatică, astm bronșic și BPOC. Vârstnicii au dat răspunsuri imprevizibile și o toxicitate sporită [38, 40].

2. Esmolol

Dozare

Doza de încărcare: 250-500 mg/kg, perfuzat în 1-3 min. urmat de doza de menținere.

***Doza de menținere*:** 50 μg/kg/min parenteral, administrat timp de peste 4 min. Dacă nu este un răspuns adecvat, a repeta doza de încărcare și a crește rata de infuzie mărind cu 50 μg/kg/min. (timp de 4 min.). Acest regim de administrare poate fi repetat X 4 doze bolus și o rată de infuzie de 200 μg/kg/min.

Mecanism de acțiune și comentarii

Esmolol este un preparat cu timp scurt de acțiune, un blocant al receptorilor β adrenergici, acționează rapid în primele 60 de s, cu o durată de acțiune 10-20 min. Este un drog ideal de a fi utilizat în cazul unor pacienți care au riscuri de administrare a β-blocantelor, în special la pacienții cu insuficiență ventriculară stânga grad sever sau moderat, la pacienții cu patologia vaselor periferice. Perioada de înjumătățire este de 8 min., ușor de stopat.

Precauții

A evita: utilizarea în caz de bradicardie, blocuri atrioventriculare, șoc cardiogen, insuficiență cardiacă decompensată, la pacienți cu bronhospasm, la pacienții care administrează parenteral Verapamil sau Diltiazem.

Prudență: în caz de astm bronșic și BPOC, insuficiență cardiacă necompensată, extravazarea poate cauza necroza pielii [38, 40].

3. Nicardipină

Dozare

***Perfuzie intravenoasă*:** inițial se administrează 5 mg/oră. Dacă TA țintă nu a fost atinsă în 15 min., se recomandă creșterea dozei cu 2-5 mg/oră fiecare 15 min. până la atingerea presiunii arteriale-țintă sau maximumul dozei de 15 mg/oră.

Mecanism de acțiune și comentarii

Este un antagonist de calciu dehidropiridinic de a II-a generație, cu acțiune vasculară selectiv pe vasele cerebrale și coronariene. Acționează în 5-10 min., durata acțiunii este de 1-4 ore.

Precauții

Prudență: în insuficiența cardiacă decompensată.

A evita: la pacienții care administrează intravenos β-blocante.

Efect advers: frecvent cefalee, hipotensiune, vomă, tahicardie [38, 40].

4. Nitroglicerină

Dozare

Sublingual – 0,4 mg, de repetat 1-2 ori.

Perfuzie intravenoasă: inițial 5 μg/min., doza se mărește la fiecare 3-5 min., până la 20 μg/min. Dacă nu răspunde la 20 μg/min. a crește cu 10 μg/min. fiecare 3-5 min, până la 200 μg/min.

Mecanism de acțiune și comentarii

Este un venodilatator puternic, în doze mari are acțiune și pe vasele arteriale. Acționează în 1-2 min., durata acțiunii este de o oră. Reduce presiunea arterială micșorând presarcina și debitul cardiac. Diminuează spasmul coronarian și lucrul inimii.

Precauții

A evita: în caz de perfuzie cerebrală și renală compromisă. Nu se recomandă administrarea concomitentă a inhibitorilor 5 fosfodiesterazei utilizate pentru disfuncții erectile (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Prudență: poate cauza hipotensiune cu tahicardie reflexă care este exacerbată de depleția de volum [38, 40].

5. Nitroprusiat de sodiu

Dozare

***Perfuzie intravenoasă*:** 0,3-0,5 μg/kg/min. intravenos inițial, creșterea dozei cu 0,5 μkg/min titrând până la efectul scontat. O rată de > 2 μkg/min. poate duce la intoxicație cu cianide. Utilizați doze mai mici posibile.

Mecanism de acțiune și comentarii

Este un vasodilatator venos și arterial, ca urmare a interacțiunii cu oxihemoglobina ce produce oxidul nitric (un vasodilatator puternic). Scade pre- și postsarcinile. Acționează în primele secunde, durata acțiunii 1-2 minute. Reduce circulația cerebrală când presiunea intracraniană este crescută.

Precauții

A evita: la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, sau cu presiune intracranială crescută.

Prudență: se recomandă monitorizarea presiunii arteriale. A se proteja de acțiunea luminii. Nitroprusiatul de sodiu este recomandat numai în caz de eșec al altor agenți terapeutici. Poate cauza furt coronarian [38, 40].

6. Fentolamină

Dozare

Bolus: inițial 5-20 mg fiecare 5 min.

Perfuzie intravenoasă: 0,2-0,5 mg/min.

Mecanism de acțiune și comentarii

Este un α-1 și α-2 blocant adrenergic, efectiv în feocromocitom și în hipertensiune indusă de exces de catecolamine, ca exemplu în intoxicație cu cocaină.

Precauții

Ca urmare a utilizării fentolaminei, pot surveni: infarctul miocardic, spasmul cerebrovascular sau ocluzia vaselor cerebrale [38, 40].

7. Fenoldopam

Dozare

***Perfuzie intravenoasă*:** start cu 0,1 μg/kg/min., titrând până la efectul scontat fiecare 15 min., într-un diapazon de la 0,1 până 1,6 μg/kg/min.

Mecanism de acțiune și comentarii

Este un agonist al receptorilor dopaminici-D_1. Debutul acțiunii este în 5 min., vârful acțiunii – în 15 min., durata acțiunii – 30-60 min. Este metabolizat în

ficat în afara citocromului P-450. Îmbunătățește clearanceul creatininei, circulația renală, excreția de sodiu.

Precauții

Prudență: la doze mari, cauzează tahicardie reflexă. Preparatul Acetaminofen (Paracetamol) este concurent și poate cauza creșterea valorilor serice ale Fenoldopamului. Poate cauza roșeață, amețeală, vomă [38, 40].

8. Enalaprilat

Dozare

Bolus: 1,25 mg timp de 5 min. la fiecare 4-6 ore, maximum – 5 mg la fiecare 6 ore.

Mecanism de acțiune și comentarii

Este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Este necesar de testat inițial cu o doză de 0,625 mg, pentru a evita o hipotensiune la prima doză.

Precauții

A evita: în sarcină, fiind risc de malformații fetale.

Prudență: hipotensiunea la prima doză este frecventă. În special la persoanele cu renină mărită, poate cauza amețeli și cefalee [38, 40].

N.B! Remediile care la moment nu sunt omologate în Republica Moldova: Nicardipină, Nitroprusiat de sodiu, Labetalol, Esmolol, Hidralazină, Fentolamină, Fenoldopam.

Bibliografie

1. Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) din 2024 pentru managementul tensiunii arteriale crescute și al hipertensiunii. European Heart Journal 2024;45(38):3912–4018
2. Ghidurile Societății Europene de Hipertensiune din 2023 pentru managementul hipertensiunii arteriale. Journal of Hypertension 2023; 41:1874–2071
3. Dorobantu M, Bădilă E, Gheorghe S, Darabont RO, Olteanu M, Flodor P. Total cardiovascular risk estimation in România. Data from the SEPHAR study. Rom J Intern Med. 2008; 46 (1):29-37
4. Harrison's Cardiovascular Medicine, Joseph Loscalzo. 2013; pag. 424
5. Kaplan NM Systemic Hypertension: Mecanisms and Diagnosis in Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh edition. P959. Elsevier Saunders Philadelphia , Pennsylvania.
6. Manole Gh. Fiziologie clinică, volumul II, Fiziologia aparatului cardiovascular. București, 2002, pag. 54-68.
7. Bakris GL and Lip GYH. Cardiopatia ipertensiva in Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ. Cardiology Second Edition. Elsevier Italia Sri, 2005.
8. Carretero OA and Oparil S. Essential Hypertension: part I: Definition and Etiology. Circulation 2000; 101; 329-335
9. Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE. Manual of Hypertension of the Europea Society of Hypertension, Part two. Informa Healthcare, 2008, United Kingdom

10. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, PickeringTG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Presure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 686-717
11. New DI, Chesser AM, Thuraisingham RC, Yaqoob MMStructural remodeling of resistance arteries in uremic hypertension. Kidney Int. 2004 May; 65 (5): 1818-25
12. Stetoscop.ro. Monitorizarea ambulatorie a TA – Utilitate, indicații, cum interpretăm? 09.04.2014. București, România.
13. Dorobantu M et al. Compendiu de boli cardiovasculare. Ediția a III-a; Vol. II; Ed. Univ. „Carol Davila", București, 2010; 13: 453-528
14. Kupper N, Willemsen G, Riese H, et al. Heritability og daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. Hypertension 2005; 45:80
15. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. Chest 2014; 145:762.
16. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felbinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hyprtensive patiens with subjective memory complaints. Stroke 2009; 40: 1229-1236.
17. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achlli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual vs. Tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (cardio Sis): an open label randomised trial. Lancet 2009; 374:525-533.
18. Ginghină Carmen. Mic tratat de cardiologie. București, 2010, pag. 213-234.
19. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic rewiew and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010; 92: 1189-1196.
20. Estrush R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI,Corella D, Aros F. Gomez-Gracia E, and others; the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Eng J Med 2013; 368:1279-1290.
21. Lopez J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on angoitensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease, European Heart Journal (2004) 25, 1454-1470.
22. Ginghină Carmen. Compendiu de terapie a bolilor cardiovasculare. București 2016; pag. 139-155.
23. Pescariu S. Compendium de cardiologie, Timișoara, 2013, pag. 141-171.
24. James PA, Oparil S, Carter BL, et al 2014 Evidence – Based Guidelinefor the management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Commttee (JNC 8). JAMA 2014; 311: 507-520.
25. Botnaru V. Boli cardiovasculare, Chișinău, 2008, pag. 349.
26. Curs de cardiologie, anul IV, Facultatea de Medicină, Universitatea „Carol Davila", București, 2016, pag. 270-321.
27. Prof. univ. dr. Dan Georgescu. Semiologie medicală. București. 2004.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al 2013 ESH/ESC. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2013; 34: 2159-2219.

29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparision of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertention in Europe. Trial investigators. Lancet 1997; 350: 757-64.
30. Ginghină Carmen. Mic tratat de cardiologie. București, 2010, pag. 183-211.
31. Simon R. Heller, DM, FRCP and on behalf of the ADVANCE Collaborative Group – A Summary of the ADVANCE Trial. Diabetes Care 2009; 32: S357-S361.
32. Rugggenti P, Fassi A, Ilieva A et al. BENEDICT-B Study Investigators – Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. J Hypertens 2011; 29:207-16
33. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group-Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet. 2002; 360: 752-60.
34. Dahlof B, Devereux Rb, Kjeldsen SE et al; LIFE STUDY Group – cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359; 995-1003.
35. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al; ACE Inhibition in Progressive Renal Disease AIPRD0 Study Group – The effect of ACE inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. Kidney Int 2005; 67: 265-71.
36. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy inhibitors of the rennin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008; 148:30-48.
37. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lunqvist C, Borghi C, et al. ESC. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal 2011; 32: 3147-3197.
38. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Protocol clinic național PCN-1. Urgențe hipertensive la adult. Chișinău, 2020.
39. Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's Clinical Hypertension. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014
40. Cline DM, Alpesh A. Drug treatment of hypertensive emergencies. EMCREG International 2008; 1:1-4.

Capitolul 7. DISLIPIDEMIILE

Angela Tcaciuc, Valeriu Revenco, Livi Grib,
Artiom Ţurcan, Vlada Siric-Martîniuc

Dislipidemiile sunt cei mai frecvenți factori de risc cardiovasculari dovediți, una din cauzele principale a apariției aterosclerozei, ca rezultat a depunerii de lipide modificate la nivelul intimei arteriale. Corecția terapeutică a dislipidemiilor are o importanță majoră în prevenția evenimentelor ischemice cardiace, cerebrale și periferice.

Dislipidemiile reprezintă spectrul tulburărilor fracțiunilor lipoproteice, care se manifestă prin majorări sau scăderi ale nivelelor lipidelor sangvine.

7.1. Metabolismul și transportul lipoproteinilor

Colesterolul are mai multe funcții în organism, este un component esențial al membranelor celulare, se găsește în abundență în sistemul nervos central, asigurând stabilitatea celulară și permițând transportul transmembranar. Este precursor al acizilor biliari, care sunt sintetizați în ficat și participă în absorbția grăsimilor din intestin, la fel este precursorul hormonilor sterolici adrenali – hydrocortizon și aldostreron, hormonilor sexuali – estrogeni și androgeni.

Colesterolul și trigliceridele (TG) sunt hidrofobe, de aceea în plasmă circulă legate de apoproteine sub forma de lipoproteine (LP) circulante. Rolul metabolic și potențialul aterogen al lipoproteinelor diferă în funcție de densitatea, dimensiunea și structura particulelor.

Există 4 clase majore de **apoproteine** (apo): A, B, C şi E cu următoarele funcții:

- Rol structural – menținerea stabilității și asigurarea solubilității plasmatice a lipidelor.
- Rol de liganzi – pentru receptorii celulari (furnizează lipide celulelor).
  - Ex: apo E (din VLDL și IDL) şi apo B100 (din LDL) pentru receptorii hepatici corespunzători.
- Rol de activatori enzimatici – cofactori ai enzimelor implicate în metabolizarea lipoproteinlipazei (LPL).
  - Ex: apo CII (din VLDL) pentru lipoproteinlipaza de la nivel endotelial;
  - apo AI şi apo AII (din HDL) pentru lecitin-colesterol-aciltransferază (LCAT)
- Rol de markeri/predictori de boală:
  - apo CIII (VLDL, IDL): marker al LP aterogene bogate în TG;
  - apo B (LDL, VLDL): predictor al aterosclerozei;
  - apo AI (HDL): invers proporțională cu riscul de boală coronariană.

Structura lipoproteinilor prezintă două componente:

- Învelișul extern hidrofil ce conține: apoproteine, fosfolipide, colesterol neesterificat.
- Nucleu central hidrofob ce conține: colesterol esterificat, trigliceride.

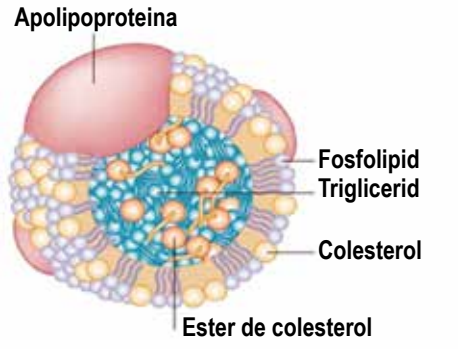


Figura 7.1. Structura lipoproteinelor

Există șase lipoproteine majore în sânge: chilomicronii, lipoproteinele cu densitate moleculară foarte mică (VLDL), lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL), lipoproteine cu densitate mică (LDL); lipoproteina (a) Lp(a) și lipoproteine cu densitate mare (HDL).

Chilomicronii – în formă de chilomicroni, colesterolul și trigliceridele absorbite din intestin intră în circulația sistemică pe cale limfatică, prin intermediul ductului toracic, apolipoproteina majoră din chilomicroni este Apo-48. Sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL) este generat VLDL.

VLDL – sunt bogate în TG și transportă cea mai mare parte a TG circulante. Prin urmare, concentrația plasmatică a TG reflectă concentrația circulantă de lipopoproteine ce conțin ApoB.

IDL – este principala sursă de colesterol pentru LDL! Lipaza hepatică a TG hidrolizează TG din IDL şi realizează conversia IDL în LDL.

LDL – este principala clasă de LP cu efect aterogen, și principala formă de transport a colestrerolului (60-70%), fiind captat:

70 %, pe o cale **dependentă** de receptorii pentru LDL prin legarea ApoB100 de receptorii pentru LDL de la nivel:

- hepatic (2/3)
- în țesuturile extrahepatice (1/3): celulele glandelor suprarenale, celulele musculare netede, celulele endoteliale, cu eliberarea colesterolului la nivel celular.

Creşterea colesterolului intracelular are următoarele consecințe:

- inhibarea enzimei cheie a sintezei colesterolului (hidroxi-metilglutaril-CoA-reductaza (HMGCoA-reductaza)).
- activarea enzimei responsabile de reeesterificarea colesterolul (acil-CoA-colesterol-acil transferaza) pentru a fi stocat.

- inhibarea sintezei receptorilor pentru LDL (sinteza receptorilor LDL este stimulată de un nivel intracelular redus al colesterolului)

30%, pe cale **independentă** de receptorii pentru LDL (LDL oxidat, glicozilat), fiind îndepărtat din circulație de către celulele de tip scavenger (monocite, macrofage) → rol aterogen.

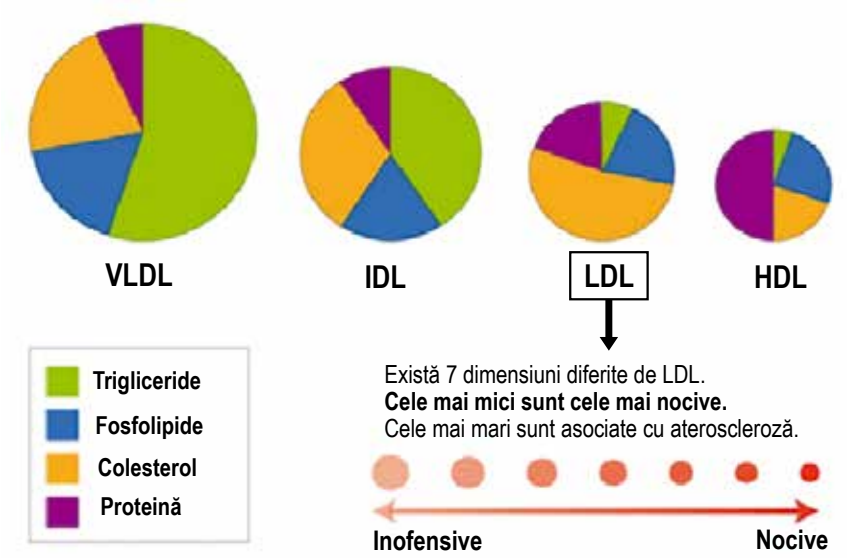


Figura 7.2. Clasificarea și componența lipoproteinelor din plasmă

Lp(a) – este o particulă LDL cu o porţiune Apo(a) legată covalent la componenta sa ApoB 100. Are un diametru <70 nm și poate traversa libera barieră endotelială, unde poate fi în mod similar cu LDL reținută în peretele arterial, astfel crescând riscul de BCV aterosclerotică. Efectele proaterogene ale Lp(a) au fost de asemenea atribuite efectelor procoagulante, deoarece Lp(a) are o structură similară cu plasminogenul și are efecte proinflamatorii, cel mai probabil legate de încărcătura fosfolipidă oxidată purtată de Lp(a).

HDL este responsabilă de transportul invers al colesterolului, fiind principala clasa de LP cu efect antiaterogen. Colesterolul eliberat la nivelul țesuturilor periferice se întoarce la ficat cu ajutorul HDL. Particulele de fosfolipide și apoAI (sintetizate de ficat şi intestin) preiau acest colesterol rezultând particulele de HDL3 care se transformă în HDL2 sub acțiunea LCAT (lecitin-colesterolaciltransferazei, activată de apoAI), care catalizează esterificarea colesterolului liber. Particulele de HDL2:

- pot fi captate de către ficat, captare favorizată de receptorul SR-B1 („scavenger receptor B1”)
- pot transfera esterii de colesterol pe LP ce conțin apoproteina B100 (LDL, VLDL, IDL), transfer catalizat de CETP (proteina de transfer a esterilor de colesterol).

- pot fi captate de glandele endocrine producătoare de hormoni steroidieni (ovare, testicule, suprarenale) care prezintă receptori pentru HDL.

Sistemul ApoB100 include clasele de lipoproteine: **VLDL, IDL** și **LDL**.

Ficatul sintetizează TG endogene pe care le încorporează în VLDL. Particule ajung la nivelul țesuturilor periferice (țesutul adipos şi muscular), unde sunt hidrolizate sub acțiunea LPL cu eliberare de acizi grași liberi (AGL). Rezultă resturile de VLDL (sărăcite în TG şi bogate în colesterol, care au pierdut apo CII) care se numesc **IDL**.

În continuare, IDL: – 50% sunt convertite în **LDL** (prin pierderea apoE). IDL este principala sursă de colesterol pentru LDL! Lipaza hepatică a TG hidrolizează TG din IDL şi realizează conversia IDL în LDL. – 50% sunt captate de ficat via apoE, care se leagă de receptorul pentru LDL, fiind reutilizate în sinteza VLDL.

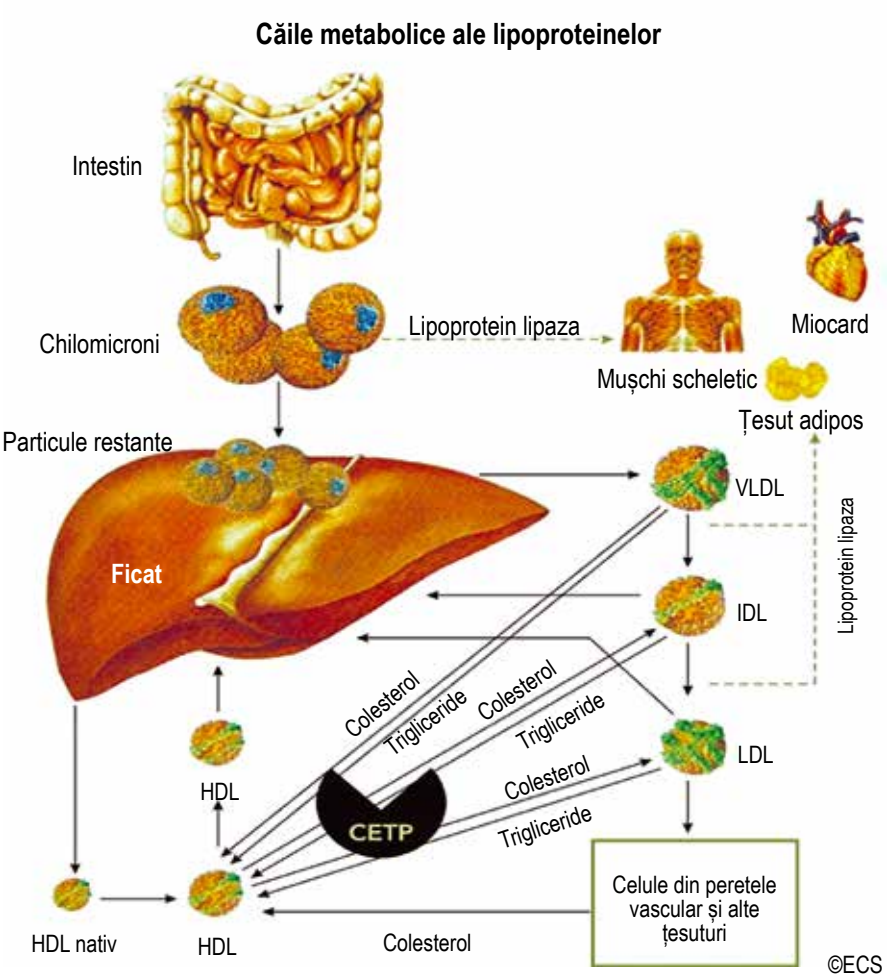


Figura 7.3. Metabolismul lipoproteinelor

Toate lipoproteinele cu diametru <70 nm ce conțin ApoB, pot traversa bariera endotelială, în special în prezența disfuncției endoteliale, unde pot fi prinse după interacțiunea cu structurile extracelulare, cum ar fi proteoglicanii. Lipoproteinele ce conțin ApoB, reținute în peretele arterial provoacă un proces complex care duce la depunerea lipidelor și inițierea unui aterom.

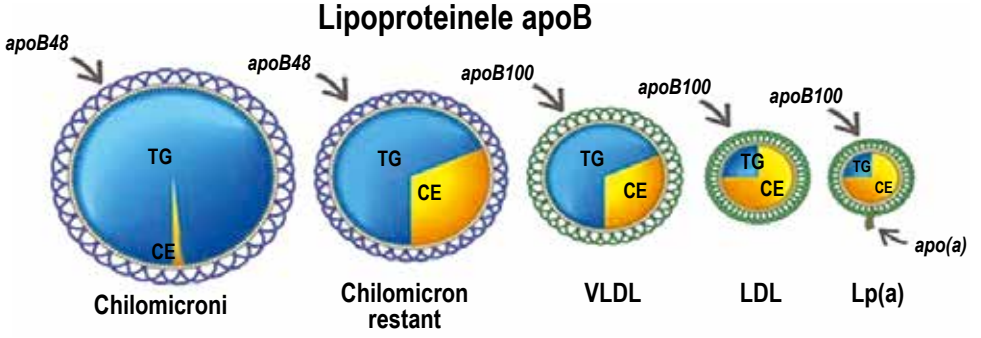


Figura 7.4. Lipoproteinele bogate în Apo B100

7.2. Dislipidemiile în diabet zaharat

Riscul de morbiditate și mortalitate de BCV este semnificativ crescut în rândul pacienților cu DZ tip2 (2-4 ori), comparativ cu persoanele non-diabetice, aceasta se datorează dislipidemiei care este foarte frecventă în rândul acestor pacienți, afectând 72% – 85% dintre diabetici. Riscul CV crescut este datorat abnormalităților lipoproteinilor. Factorii contribuitori sunt: insulin rezistența sau deficiența relativă a insulinei, adipocytokinele proinflamatorii, hiperglicemia.

Dislipidemia în DZ tip 2, se caracterizează prin abnormalități cantitative și calitative a lipoproteinilor.

Cantitative:

Trigliceride crescute ↑

HDL-colesterol scăzut ↓

Calitative:

Creșterea LDL-colesterolului cu particule mici și dense

Creșterea sub fracțiunilor de VLDL1 (ce predispun la formarea LDL mici și dense)

Particulele LDL mici și dense au o afinitate mai scăzută pentru receptorii LDL, un grad mai mare de penetrare al peretelui arterial, retenție crescută de către peretele arterial datorită legării la proteoglicani și o mai mare sensibilitate la oxidare, toate acestea contribuie la o afectare atreosclerotică mai marcată în rândul pacienților cu DZ tip 2 comparativ cu persoanele non-diabetice.

Pacienți cu DZ pot avea valori ale LDL moderat crescute sau în limitele normei, dar acest LDL este cu particule mici și dense, reprezintând un număr mai mare de particule aterogene, care nu pot fi reflectate la nivel de LDL colesterol.

Concentrația de LDL mici și dense este determinată atât genetic cât și corelează mult cu așa factori de mediu ca nivelul trigliceridelor, și este crescută la persoanele cu DZ sau sindrom metabolic.

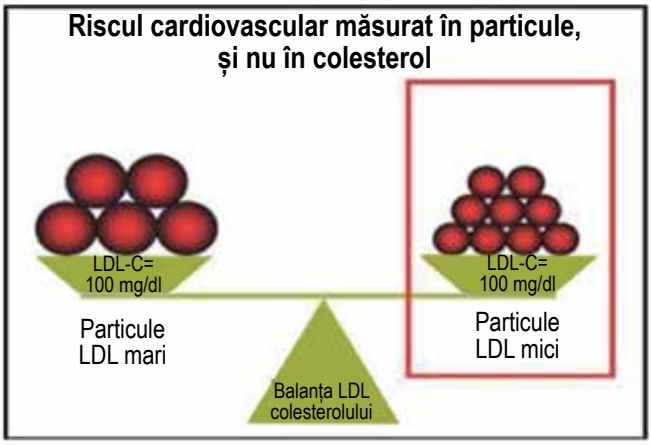

Riscul cardiovascular măsurat în particule, și nu în colesterol
LDL-C= 100 mg/dl
Particule LDL mari
LDL-C= 100 mg/dl
Particule LDL mici
Balanța LDL colesterolului

Figura 7.5. LDL mici și dense la pacienții cu diabet zaharat

7.3. Clasificarea dislipidemiilor

Dislipidemiile se clasifică în dependență de mecanismele patogenice implicare în două categorii principale:

Idiopatice – fără cauză aparentă

Secundare – cauzate de factori unici sau multipli, ce sunt corelați cu apariția dislipidemiei:

- Dieta – Aport caloric crescut de lipide saturate și carbohidrați, consum excesiv de alcool; obezitate
- Medicamente – Diuretice; Betablocante; Contraceptive orale, Terapia de substituție hormonală; Glucocorticoizi; Derivați de acid retinoic; Ciclosporina; Tratamentul antiretroviral (inhibitorii proteazei HIV)
- Diabet zaharat
- Hipotiroidism
- Hepatopatii – boli hepatice cronice; Ciroză biliară primitivă; Icterul obstructiv
- Pancreatita
- Nefropatii – Sindromul nefrotic, Insuficiență renală
- Gamapatii monoclonale

Din punctul de vedere al existenței determinismului genetic dislipidemiile sunt:

❖ Familiale clasificate de Fredrickson pe baza predominanței fracțiunilor lipidice:

Tabelul 7.1. Clasificarea fenotipică a hiperlipidemiilor după Fredrickson

Fenotip	Lipoproteine majorate	Colesterol plasmatic	Trigliceride plasmatice	Aterogenicitate	Frecvență relativă
I	Chilomicroni	Normal/↑	↑↑↑↑	Nedemonstrată	<1%
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10%
IIb	LDL și VLDL	↑↑	↑↑	+++	40%
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	<1%
IV	VLDL	Normal/↑	↑↑	+	45%
V	Chilomicroni sau VLDL	↑/↑↑	↑↑↑	+	5%

Anomaliile genetice pot afecta LDL, VLDL, HDL, Lp(a), fragmente de lipoproteine și chilomicroni. Modificările genetice pot determina fie excesul, fie defecitul lipoproteinei respective.

Anomaliile monogenice sunt rare, cu exepția hipercolesterolemiei familiale (HF). De cele mai multe ori, expresia fenotipică a dislipidemiilor rezultă în urma interacțiunilor între profilul genetic predispozant și vârsta înaintată sau stil de viață: sedentrism, obezitate, dietă, fumat etc.

- Hipercolesterolemia familială tipul I – este rară, se manifestă cu hipertrigliceridemie foarte severe peste 1000 mg/dl a jeun, xantoame eruptive și pancreatite recurente. Aspectul plasmei la acești pacienți este alb-lăptos. Manifestările clinice frecvente xeroftalmie, xerostomie, tulburări de comportament.
- Hipercolesterolemia familială tipul II – cu transmitere codominantă, este cea mai frecventă (1:500) și cea mai studiată dislipidemie genetică, au fost identificate circa 600 mutații ale genei receptorului pentru LDL. LDL-R ce contribuie acumularea în plasmă a unor concentrații crescute de LDL-C. Manifestările clinice frecvente sunt: arcul corneean (fig. 7.6), xantoame eruptive, xantelasme (fig. 7.7). Afectare aterosclerotică severă în decadele 3-4 la bărbați și 4-5 la femei cu un răspuns dificil la tratament.
- Hipercolesterolemia familială tipul IV – nu se asociazează cu semnele clinice de dislipidemie și este mai slab corelată cu boala cardiovasculară decât tipul II. Se caracterizează prin nivele crescute de TG (mai ales postprandial sau după consum de alcool) și VLDL, în timp ce LDL și HDL sunt reduse.
- Hipercolesterolemia combinată familială – este frecventă, se manifestă prin niveluri crescute de TG și LDL-C și boală familială aterosclerotică precoce. Semnele cutanate sau oculare sunt rare, pentru diagnostic este necesar identificarea a cel puţin a unei rude de gradul I cu aceeași anomalie.
- Deficitul familial de HDL-C și boala Tangier – sunt două anomalii genetice cu niveluri foarte reduse sau aproape absente de HDL-C, fiind corelate

cu un risc cardiovascular crescut, un efect parțial protector îl exercită niveluri foarte reduse de LDL-C.

❖ Dobândite – fără transmitere ereditară

În practică se utilizează o clasificare simplă, care împarte dislipidemiile în: hipercolesterolemie, hipertrigliceredemie și dislipidemie combinată (mixtă).

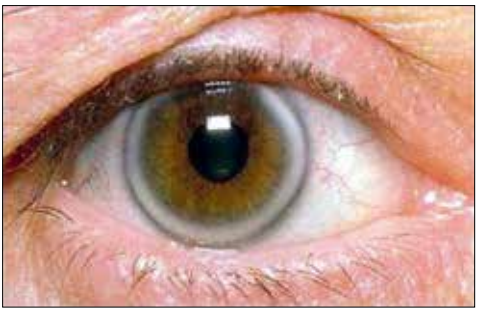


Figura 7.6. Arc cornean

Figura 7.7. Xantelasme

7.4. Dozarea de laborator a lipidelor și lipoproteinilor

Dozarea lipoproteinelor

Lipoproteinele care conțin ApoB (VLDL, IDL și LDL) sunt implicate în inițierea și progresia aterosclerozei, măsurarea directă a concentrației circulante a liporoteinilor aterogene, este ideală pentru estimarea riscului și luarea deciziei terapeutice, postul nu este necesar.

În practica clinică, concentrația lipoproteinelor plasmatice nu este de obicei măsurată direct, dar estimată prin măsurarea conținutului de colesterol al acestora. Colesterolul total este distribuit în principal între trei clase majore de lipoproteine: VLDL, LDL și HDL. Cantități mici de colesterol sunt conținute în două clase minore de lipoproteine: IDL și Lp(a).

Un profil lipidic seric standard măsoară concentrația de TC și HDL-C, precum și TG. Cu aceste valori, concentrația LDL-C poate fi estimată, utilizând formula Friedewald:

LDL-C = TC – HDL-C – (TG / 2,2) în mmol/L

sau

LDL-C = TC – HDL-C – (TG / 5) în mg/dL

Formula Friedewald are limitări în utilizare, pentru pacienții cu valori mari de TG (>4,5 mmol sau >400 mg/dL) formula nu poate fi utilizată, în așa caz LDL-C poate fi estimat direct prin metode enzimatice, care sunt disponibile pentru analiza automată. S-a dovedit că LDL-C calculat subestimează LDL-C la concentrații de TG ≥2 mmol/L (177 mg/dL). În egală măsură, la niveluri foarte scăzute de LDL-C, LDL-C calculat poate fi înșelător, în special în prezența unui nivel de TG ridicat.

Valori normale

- **Colesterol total** < 5 mmol/l (190 mg/dl)
- **HDL** – bărbați > 1 mmol/l (40 mg/dl)
  – femei > 1,2 mmol/l (46 mg/dl)
- **LDL** < 3 mmol/l (115 mg/dl)
- **Trigliceride** < 1,7 mmol/l (150 mg/dl)

Este important, că măsurătorile directe ale LDL-C au, de asemenea, limitări și inexactitatea la pacienții cu dislipidemie, în special pentru niveluri ridicate de TG. Ca o alternativă la LDL-C calculat, non-HDL-C = TC- HDL-C, estimează lipoproteinele aterogene ce conțin ApoB1007.7, inclusiv particule de TG bogate în VLDL și resturile lor.

Non-HDL-C este recomandat pentru evaluarea riscului, în special la persoanele cu niveluri crescute de TG, diabet zaharat, obezitate sau niveluri foarte scăzute de LDL-C.

ApoB este recomandată pentru evaluarea riscului, în special la persoanele cu niveluri crescute de TG, DZ, obezitate sau niveluri foarte scăzute de LDL-C. Poate fi folosită ca o alternativă la LDL-C, ca metodă primară de screening, diagnostic și management, și poate fi preferată în fața non-HDL-C la persoanele cu niveluri crescute de TG, DZ, obezitate sau niveluri foarte scăzute de LDL-C.

Lp(a) ar trebui luată în considerare cel puțin o dată în viața adultă pentru a identifica persoanele cu niveluri crescute moștenite de Lp(a) >180 mg/dl (>430 mmol/L) care au un risc pe viață de a dezvolta BCV aterosclerotică echivalent cu persoanele cu hipercolesterolemie familială heterozigotă. Lp(a) ar trebui luată în considerare la pacienții selectați cu un istoric familial de BCV prematură.

7.5. Tratamentul dislipidemiilor

Tratamentul pacienților cu dislipidemie trebuie să vizeze simultan următoarele componente: modificarea stilului de viață, dieta, identificarea și tratarea cauzelor secundare și, după caz, tratament farmacologic hipolipemiant.

Modificarea stilului de viață are ca scop îmbunătățirea profilului lipidelor plasmatice și vizează următoarele componente:

1. Renunțarea la fumat.

Încetarea fumatului poate contribui la creșterea HDL-C atâta timp cât greutatea corporală este controlată (IMC 20-25 kg/m^2), are beneficii certe asupra riscului CV total.

2. Dieta sănătoasă săracă în grăsimi saturate, bogată în cereale integrale, legume, fructe și pește.

Aportul crescut de fructe, legume fără amidon, nuci, peşte, uleiuri vegetale, iaurt şi cereale integrale, consum redus de carne roșie procesată, alimente bogate în carbohidrați rafinați și sare, se asociază cu o incidență mai scăzută a

evenimentelor CV. În plus, înlocuirea grăsimilor de origine animală, incluzând grăsimile lactate, cu grăsimi vegetale şi acizi graşi nesaturați poate scădea riscul apariției BCV.

Scăderea LDL-C reprezintă ținta principală pentru reducerea riscului CV astfel încât necesită o atenție deosebită în evaluarea măsurilor legate de stilul de viață, de asemenea ar putea îmbunătăți nivelul plasmatic al TG şi HDL-C.

Lipidele sunt o clasă importantă de macronutrienți, sursa sunt produsele naturale de origine vegetală și animală, acizii grași din structura lipidelor reprezintă determinanții proprietăților fizico-chimice și a efectelor metabolice ale acestora. În funcție de tipul legăturilor de carbon acizii grași pot fi saturați (AGS) sau nesaturați. Aportul dietetic de AGS și acizi grași de tip trans crește riscul cardiovascular (acizii grași trans sunt grăsimi nesaturate obținute de la rumegătoare și din uleiurile vegetale parțial hidrogenate produse pe cale industrială), iar acizii grași mononesaturați și polinesaturați scad acest risc. Consumul grăsimilor saturate ar trebui să fie <10% din totalul aportului caloric, iar în prezența hipercolesterolemiei ar trebui redus la <7%.

Acizii grași saturați au cel mai mare impact asupra nivelului LDL-C (creșterea LDL-C cu 0,02- 0,04 mmol/L pentru fiecare 1% energie adițională provenită din grăsimile saturate), similar AGS, acizii graşi trans din dietă au un efect de creştere a LDL-C și scăderii a nivelului de HDL-C.

Grăsimile nesaturate bogate în ulei de floarea soarelui, şofrănel, rapiță, in, porumb, măsline sau soia au demonstrat reducerea nivelului plasmatic al LDL-C (-0,42 la -0,20 mmol/L) atunci când au fost utilizate ca substituenți ai mâncărurilor bogate în AGS precum untul sau untura.

Cele mai studiate sunt dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), în relație cu controlul tensiunii arteriale, şi dieta Mediteraneană, ultima pune accentul pe uleiul de măsline extravirgin.

Este preferabil consumul crescut de fibre și de alimente cu indice glicemic scăzut, efectele dăunătoare ale unei diete bogate în carbohidrați asupra TG apar în principal când sunt consumate alimente bogate în carbohidrați rafinați, în special la pacienții cu diabet zaharat şi sindrom metabolic. Consumul uzual de cantități mari (>10% din aportul energetic) al fructozei contribuie la creşterea TG, la persoanele cu hipertrigliceridemie sau obezitate abdominală. Aceste efecte sunt dependente de doză; la un consum uzual de fructoză între 15-20% din aportul energetic total, nivelul plasmatic al TG creşte cu 30-40%. Zaharoza, o dizaharidă ce conține glucoză şi fructoză, reprezintă o sursă importantă de fructoză în dietă.

Carbohidrații din dietă au un efect neutru asupra LDL-C, deşi un aport excesiv este urmat de efecte negative asupra nivelului plasmatic al TG şi HDL-C. Aportul de carbohidrați ar trebui să fi e menținut între 45-55% din totalul ener-

getic deoarece atât valorile mai mari sau mai scăzute de carbohidrați se asociază cu creșterea mortalității.

3. Activitate fizică regulată, 3,5-7 ore pe săptămână de activitate fizică moderată sau între 30-60 minute în majoritatea zilelor.

Reducerea nivelului LDL-C indusă de exercițiul este mică. Beneficiile exercițiului fizic asupra riscului CV are impact asupra altor factori de risc, în special hipertensiunii şi a diabetului.

4. Greutatea corporală IMC 20-25 kg/m^2.

Aportul caloric ar trebui redus, deoarece suprapondabilitatea, obezitatea şi, în special, obezitatea de tip abdominal contribuie la dislipidemie. Reducerea greutății corporale, chiar și cu 5-10% din greutatea de bază, îmbunătățeşte profilul lipidic anormal şi influențează în mod favorabil alți factori de risc prezenți la pacienții dislipidemici.

Reducerea greutății corporale poate fi obținută prin scăderea consumului de alimente bogate energetic, inducând un deficit caloric de 300-500 kcal/zi. Procesul ar trebui să combine dieta cu exercițiul fizic, ce contribuie la îmbunătățirea performanței fizice şi a calității vieții, la diminuarea pierderii musculare şi osoase, mai ales la persoanele vârstnice. Este indicată activitatea fizică de intensitate moderată (≥30 min/zi) tuturor pacienților dislipidemici, chiar şi celor normoponderali.

Reducerea greutății corporale la indivizii obezi, influențează o scădere slabă a concentrației LDL-C de 0,2 mmol/L (8 mg/dL) pentru fiecare 10 kilograme slăbite, dar îmbunătățește sensibilitatea la insulină şi scade nivelul de TG, crește nivelul plasmatic al HDL-C cu 0,01 mmol/L (0,4 mg/dL) la fiecare kilogram pierdut. Activitatea fizică aerobă, precum mersul rapid 25-30 km pe săptămână (sau orice altă activitate echivalentă) poate creşte nivelul HDL-C cu 0,08-0,15 mmol/L (3,1-6 mg/dL).

5. Consum de alcool.

Consumul de alcool are un impact major asupra TG, în mod special la indivizii cu hipertrigliceridemie. Se recomandă consum de alcool (≤10 g/zi (1 unitate), pentru bărbați şi femei) dacă nivelul plasmatic al TG nu este ridicat.

7.6. Recomandări în conduita unui individ cu dislipidemii

Prevenția BCV aterosclerotice în practica clinică inclusiv și tratamentul, va include recomandări ce vizează modificarea stilului de viață și după caz va fi inițiat tratament farmacologic. Pentru determinarea managementului de tratament, inițial este recomandat evaluarea riscului CV total utilizând harta SCORE. Riscul CV, înseamnă probabilitatea unei persoane de a dezvolta un eveniment CV aterosclerotic într-o perioadă de 10 ani. Intensitate măsurilor adoptate în cazul fiecărui individ în parte ar trebui să ia în calcul riscul său CV total: cu cât riscul este mai mare, cu atât mai intense ar trebui să fie şi măsurile luate.

În tabelul 7.2 sunt expuse recomandările țintelor terapeutice pentru prevenția bolilor cardiovasculare.

Tabelul 7.2. Țintele terapeutice pentru prevenția bolilor cardiovasculare

Fumat	Nicio expunere la tutun, sub nicio formă a acestuia.
Dietă	Dietă sănătoasă săracă în grăsimi saturate, bogată în cereale integrale, legume, fructe și pește.
Activitate fizică	3,5-7 ore/ săptămână de activitate fizică moderată sau între 30-60 minute în majoritatea zilelor.
Greutatea corporală	BMI 20-25 kg/m^2, circumferința taliei <94 cm (bărbați) și <80 cm (femei).
Tensiunea arterială	<140/90 mmHg.
LDL-C	**Risc foarte înalt în prevenția primară sau secundară:** Regim terapeutic care atinge o reducere de ≥50% din valoarea de bază a LDL-C și LDL-C **țintă <1,4 mmol/L** (<55 mg/dL) **Risc înalt:** Regim terapeutic care atinge o reducere de ≥50% din valoarea de bază a LDL-C și LDL-C **țintă <1,8 mmol/L** (<70 mg/dL). **Risc moderat:** Ținta LDL-C **<2,6 mmol/L** (<100 mg/dL). **Risc scăzut:** Ținta LDL-C **<3,00 mmol/L** (<116 mg/dL).
Non-HDL-C	Țintele secundare ale non-HDL-C sunt <2,2; 2,6 și 3,4 mmol/L (<85, 100 și 130 mg/dL) pentru indivizii cu risc foarte înalt, înalt, respectiv moderat.
ApoB	Țintele secundare ale ApoB sunt <65, 80 și 100 mg/dL pentru indivizii cu risc foarte înalt, înalt respectiv moderat.
Trigliceride	Niciun obiectiv, dar valori <1,7 mmol/L (<150 mg/dL) indică risc mai scăzut, iar nivelurile mai înalte indică orientarea către alți factori de risc.
Diabet	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

Apo = apolipoproteină; BMI = index de masă corporală; HbA1c = hemoglobina glicozilată; HDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mare; LDL-C = colesterol de tip lipoproteine cu densitate mică.

A Ținte mai scăzute de tratament sunt recomandate pentru majoritatea pacienților hipertensivi tratați, cu condiția ca tratamentul să fie bine tolerat.

b Termenul „de bază" se referă la nivelul LDL-C la o persoană care nu ia medicație de scădere a LDL-C sau la nivelul de bază extrapolat la cei care se afla în tratament.

7.7. Tratamentul farmacologic al dislipidemiilor

Tratamentul hipercolesterolemiei

Statinele

Statinele reduc sinteza colesterolului în ficat, inhibând competitiv activitatea enzimei HMG-CoA reductaza, esențială în biosinteza de colesterol. Reducerea concentrației intracelulare a colesterolului induce o expresie crescută a receptorului LDL (LDL-R) la suprafața hepatocitelor, rezultând un consum ridicat de LDL-C din sânge şi reducerea plasmatică a concentrației LDL-C şi a altor lipoproteine ce conțin ApoB, incluzând particulele bogate în TG.

Gradul de reducere a LDL-C este dependent de doză şi variază între diferite statine.

Lovastatina – face parte din generația I de statine, este un compus natural și prodrog, fiind metabolizat în ficat devine o formă activă. Ușor se absoarbe din intestin, în forma sa activă se leagă de proteinele din plasmă, fiind lipofil trece bariera hematoencefalică și plancetară. Se administrează o dată în zi, rar de două ori, seara după mâncare. Doza maximală 80 mg/24 ore. Scade LDL cu 27-34%.

Simvastatina – face parte din generația I de statine, este semisintetic, lipofil și prodrog, activitatea sa hipolipidemiantă depășește activitatea lovastatinei practic de două ori. Tratamentul se inițiază în doza de 10-20 mg/24 ore, cu creșterea ulterioară a dozei, se administrează seara. Doza maximă 80 mg /24 ore. Scade LDL cu 27-48%.

Pravastatina – face parte din generația I, este un medicament în forma activă, sintetic. Se administrează în doza de 20-40 mg/24ore seara după mâncare, doza maximă 80 mg/24 ore, eficacitatea majoră se instalează în patru săptămâni. Scade LDL 27-34%.

Fluvastatina – face parte din generația II, primul preparat sintetic, lipofil, bine se absoarbe din intestin. Scade LDL 27-34%.

Atorvastatina – face parte din generația III, este un preparat sintetic, are o durată de eliminare prelungită (12 ore). Doza utilizată este de 10-80 mg/24 ore în special în dislipidemiile de fenotipul IIa și IIb, doza maximă 80 mg/24 ore. Scade LDL 34-51%.

Rosuvastatina – face parte din generația IV, este medicament cu eficacitate dovedită în scăderea colesterolului, hidrofil, sintetic, un medicament în formă activă. Tratamentul este inițiat cu 5 mg cu creșterea ulterioară a dozei, doza maxima 40 mg/24 ore. Scade LDL 41-55%.

Statinele la fel scad nivelul trigliceridelor cu 7-30% și cresc nivelul HDL-C cu 5-15%.

Prin intermediul scăderii nivelului de LDL-C statinele reduc incidența bolii cardiace ischemice cu 21-42%, încetinesc ritmul de progresie al leziunilor

aterosclerotice, în tratamentul intensiv induce regresia aterosclerozei coronariene. Statinele au multiple efecte pleiotrope prin care scad riscul cardiovascular independent de reducerea LDL-C: efecte antitrombotice, antiinflamatorii, antioxidante, de stabilizare a plăcilor aterosclerotice, de ameliorare a disfuncției endoteliale.

Reacții adverse. Statinele sunt bine tolerate, reacțiile adverse majore sunt rare, toxicitatea hepatică și musculară sunt dependente de doză.

Efecte hepatice – creșterea asimptomatică tranzitorie a transaminazelor este reacția adversă cea mai frecvent întâlnită, apare de obicei în primele 12 săptămâni de administrare, cauza este nu injuria hepatică propriu-zisă, dar modificările lipidelor din structura membranei hepatocitare, cu permiabilizarea sa și ieșirea extracelulară de enzime. Definiția creșterii ALT relevante clinic este o creștere de 3 ori peste limita superioară a normalului, la 2 evaluări consecutive, în așa caz preparatul se întrerupe. Hepatoxicitatea propriu-zisă este rară, și poate fi ca urmare a unei patologii hepatice cunoscute sau a unei alte medicații hepatotoxice, care este la fel metabolizată prin intermediul citocromului (P-450).

Afectarea mușchilor scheletici – simptomele musculare sunt cele mai frecvent descrise efecte secundare ale tratamentului cu statine.

Mialgii fără creșterea enzimatică ale creatininkinazei (CK), un efect secundar muscular raportat mai frecvent de către pacienți („simptome musculare asociate statinelor"). Nu impun întreruperea tratamentului dacă sunt tolerate de pacient.

Miozita. Există anumiți factori de risc pentru miopatie, în special unele interacțiuni medicamentoase. Rabdomioliza este cea mai severă formă de miopatie indusă de statine, caracterizată prin durere musculară severă, necroză musculară şi mioglobulinurie care poate conduce la insuficiență renală sau deces. În rabdomioliză, nivelul CK este crescut de cel puțin 10 ori, deseori chiar până la 40 de ori peste limita superioară. Frecvența rabdomiolizei este de 1-3 cazuri la 100.000 pacienți-an. Miozită severă a fost raportată la combinația statinelor cu gemfibrozil sau cu ciclosporină.

Cefalee – prezintă până la 10% din pacienți, se poate evita prin schimbarea preparatului cu o altă statină.

Tulburări gastrointestinale – greață, dispepsie, flatulență, diaree, constipație, rar pancreatită.

Interacțiuni medicamentoase

Toate statinele, exceptând pravastatina, rosuvastatina şi pitavastatina, sunt supuse unui metabolism hepatic puternic, prin intermediul citocrom 450 (CYP). Aceste isoenzime sunt prezente în principal în ficat şi intestin. Pravastatina nu suferă metabolizare prin sistemul CYP, dar este metabolizată prin sulfare şi

conjugare. Isoenzimele CYP3A4 sunt cele mai abundente, dar alte izoenzime precum CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 şi CYP2D6 sunt frecvent implicate în metabolismul statinelor. Astfel, alte substraturi farmacologice a acestor CYPuri pot interfera cu metabolismul statinelor. Prin urmare, terapia cu statine poate interfera cu metabolismul altor medicamente care sunt metabolizate prin același sistem enzimatic.

- Simvastina crește efectul anticoagulant al warfarinei și digoxinemia, se metabolizează prin calea citocromului CYP P450.
- Atorvastatina nu interacționează cu warfarină, însă este influențată de asocierea cu digoxin, macrolide, suc de grapefruit, metabolizarea prin sistemul CYP P450.
- Rosuvostatina și fluvostatina trebuie administrate cu precauție în asociere cu warfarina, ciclosporina, fetionina (calea citocromului P450 2C9).

Alte medicamene utilizate în reducerea colesterolului:
Inhibitorii absorbției de colesterol

Ezetimib inhibă aportul intestinal al colesterolului biliar şi alimentar, fără a afecta absorbția nutrienților solubili din grăsimi. Prin inhibarea absorbției colesterolului la nivelul vilozităților intestinale (prin interacțiune cu proteina Niemann-Pick C-1-like 1 (NPC1L1)), ezetimib reduce cantitatea de colesterol către ficat. Că răspuns, ficatul reacționează prin creşterea reglării expresiei LDL-R, care conduce la un clearance ridicat al LDL-C sangvin.

Ezetimib în monoterapie de 10 mg/zi reduce cu 15-22% LDL-C, o creştere de 3% a nivelului HDL-C, o reducere de 8% a concentrației de TG şi o reducere de 13% a TC comparativ cu placebo.

Ezetimib adăugat terapiei cu statină a redus suplimentar nivelul LDL-C cu 21-27% comparativ cu placebo. La pacienții care nu au primit în prealabil statine, coadministrarea de ezetimib şi statină a determinat o reducere suplimentară de 15% a LDL-C comparativ cu pacienții care au primit aceeaşi statină, în aceeaşi doză.

Coadminstrarea de ezetimib şi sechestranți ai acizilor biliari (colesvelam, colestipol sau colestiramina) a determinat o reducere adițională a nivelului LDL-C cu 10-20% comparativ cu populația care a primit sechestranți ai acizilor biliari în monoterapie.

Coadministrarea de ezetimib cu inhibitori de PCSK9 a avut de asemenea efecte adiționale hipolipemiante.

Doza recomandată de ezetimibe este de 10 mg/zi şi poate fi administrat dimineața sau seara, indiferent de aportul alimentar, este rapid absorbit şi metabolizat în ezetimib glucuronid activ farmacologic

Nu există efecte semnificative clinice legate de vârstă, sex sau rasă asupra farmacocineticii şi nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu deteriorare

hepatică moderată sau cu insuficiență renală moderat-severă. Insuficiența hepatică severă secundară terapiei cu ezetimib în monoterapie sau în asociere cu statinele este extrem de rară. Administrarea ezetimib concomitent cu statina nu tinde să crească suplimentar nivelul CK peste cel observat în tratamentul cu statine în monoterapie.

Sechestranții acizilor biliari

Colesteramina şi colestipolul, sunt rășini schimbătoare de ioni ai legării acizilor biliari. Acizii biliari sunt sintetizați la nivelul ficatului din colesterol şi sunt apoi eliberați în lumenul intestinal, însă marea majoritate acizilor biliari sunt returnați în ficat din ileonul terminal prin absorbție activă.

Sechestranții acizilior biliari nu sunt absorbiți sistemic sau alterați de enzimele digestive astfel că efectele clinice benefice sunt indirecte. Prin legarea de acizii biliari, medicamentele previn reabsorbția acizilor biliari şi a colesterolului în sânge şi astfel elimină o mare parte din acizii biliari din circulația enterohepatică. Astfel, cu un conținut scăzut biliar, ficatul sintetizează mai mult din rezervele hepatice de colesterol, rezultând creşterea cererii hepatice pentru colesterol şi mărirea expresiei LDL-R care conduce la reducerea nivelului circulant de LDL.

La doza de vârf de 24 g de colestiramină, 20 g de colestipol sau 4,5 g de colesevelam, a fost observată o reducere de 18-25% a LDL-C. Nu a fost raportat niciun efect major asupra HDL-C, în timp ce TG pot creşte la anumiți pacienții predispuşi. Colesevelam poate de asemenea să reducă nivelul glucozei la pacienții hiperglicemici.

Inhibitorii proprotein convertazei subtilizin/kexin tip 9

Inhibitori de PCSK9 țintește o proteină (PCSK9) implicată în controlul LDL-R. Funcția crescută a acestei proteine plasmatice reduce expresia LDL-R prin promovarea, anterior legării, a catabolismului lizozomial a LDL-R şi creşterea concentrației plasmatice a LDL, pe când niveluri scăzute ale PCSK9 se corelează cu nivel plasmatic scăzut a LDL-C. Mecanismul de acțiune implică reducerea nivelului plasmatic de PCSK9 care nu mai este disponibil să lege LDL-R. Deoarece această interacțiune declanşează degradarea intracelulară a LDL-R, un nivel mai mic circulant de PCSK9 va determina o expresie mai mare a LDL-R la suprafața celulară, realizându-se astfel reducerea LDL-C circulant.

Deocamdată, singurii inhibitori de PCSK9 aprobați sunt doi anticorpi umani, **alirocumab** și **evolocumab**.

Terapia cu statine creşte nivelul seric circulant al PCSK9, de aceea cel mai eficient efect al acestor anticorpi monoclonali este în combinație cu statinele, reduc semnificativ nivelul LDL-C cu 60%, în funcție de doză. În combinație cu

statinele de intensitate mare sau cu doza maximă tolerată, reduc LDL-C cu 46-73% şi cu 30% mai mult decât tratamentul cu ezetimib.

Printre pacienții care nu pot tolera statinele, inhibitorii PCSK9 reduc LDL-C în combinație cu ezetimib. Atât alirocumab cât şi evolocumab reduc în mod eficient nivelul LDL-C la pacienții cu risc CV înalt, inclusiv la cei cu DZ. Având în vedere mecanismul de acțiune, aceste medicamente sunt eficiente în reducerea LDL-C la toți pacienții care prezintă expresie hepatică de LDL-R. Astfel, această abordare farmacologică este eficientă la marea majoritate de pacienți, inclusiv cei cu HeFH, dar şi la cei cu HoFH cu expresie reziduală de LDL-R. Pacienții cu HoFH cu deficiență de receptori răspund modest la terapia cu inhibitori de PCSK9.

Tratamentul dislipidemiilor, dozele medicamentelor hipolipedimiantelor, inclusiv combinațiile depind nu numai de valorile LDL-C ci şi de riscul CV în care este catalogat pacientul, cu cât riscul CV va fi mai mare cu atât ținta LDL-C va fi mai joasă. **Statinele sunt clasificate în dependență de eficacitatea lor pe LDL-C.**

- ❖ Statinele cu acțiune intensă reduc LDL-C ≥ 50%
  - Atorvastatina 40-80 mg;
  - Rosuvostatina 20-40 mg.
- ❖ Statinele cu acțiune moderată reduc LDL-C 30-40%
  - Atorvastatina 10-20 mg;
  - Rosuvostatina 5-10 mg;
  - Simvstatina 20-40 mg.
- ❖ Statinele cu acțiune moderată reduc LDL-C <30%
  - Simvstatina 10 mg;
  - Pravastatina 10-20 mg.

Recomandări pentru scăderea farmacologică a LDL colesterolului

1. Se recomandă ca statina cu intensitate ridicată să fie prescrisă până la cea mai mare doză tolerată pentru a atinge obiectivele corespunzătoare nivelului specific de risc.
2. Dacă obiectivele nu sunt atinse cu o doză de statină maximală tolerată, se recomandă o combinație cu ezetimibe.
3. În prevenția primară, la pacienții cu risc foarte înalt, dar fără HF, dacă ținta LDL-C nu este atinsă cu doză de statină maximală tolerată şi ezetimib, poate fi luată în considerare o combinație cu un inhibitor PCSK9.
4. În prevenția secundară, la pacienții cu risc foarte înalt la care nu se pot atinge obiectivele cu o doză de statină maximală tolerată şi ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9.

5. Pentru pacienții cu HF cu risc foarte înalt (BCV aterosclerotică sau cu un alt factor de risc major) care nu ating obiectivul cu doză de statină maximală tolerată şi ezetimib, se recomandă o combinație cu un inhibitor PCSK9.
6. Dacă un tratament cu statină nu este tolerat la nici o doză (chiar şi după modificare), ezetimib ar trebui luat în considerare.
7. Dacă un tratament cu statină nu este tolerat la nici o doză (chiar şi după modificare), un inhibitor PCSK9 adăugat la ezetimib ar putea fi luat în considerare.
8. Dacă obiectivul nu este atins, combinația dintre statină şi un sechestrant de acizi biliari ar putea fi luată în considerare.

Tratamentul pacienților cu sindrom coronarian acut în absența contraindicațiilor sau a factorilor predisponzanți pentru reacții adverse (vârsta înaintată, insuficiența renală, medicamente asociate ce interacționează cu statina), aceştia trebuie să primească doze mari de statine cu potență hipolipemiantă crescută – atorvastatină 80 mg, ținta terapeutică recomandată este <1,4 mmol/l.

Tratamentul hipertrigliceridemiei

Fibrații sunt agonişti ai receptorului-α activați de inductorii proliferării peroxizomilor (PPAR-α), acționând prin intermediul factorilor de transcripție asupra diferitelor etape din metabolismul lipidelor şi lipoproteinelor. Prin urmare, fibrații sunt eficienți în scăderea nivelurilor TG à jeun, a TG postprandiale şi a particulelor reziduale de lipoproteine bogate în TG (TRL).

Beneficiul clinic asupra profilurilor lipidice variază între membrii de clasă, dar se poate atinge o reducere de 50% a nivelului TG și de 20% a nivelului LDL-C (deşi uneori poate fi observată o creştere paradoxală uşoară a LDL-C la niveluri ridicate de TG) şi o creştere a nivelul HDL-C de până la 20%. Conform trialurilor intervenționale pe termen lung, la persoane cu DZ tip 2 fără niveluri ridicate ale TG, atât creşterea HDL cât şi scăderea TG au fost mai modeste (5%, respectiv 20%).

Efecte adverse: Fibrații sunt bine tolerați, cu efecte adverse uşoare, intoleranțe gastrointestinale fiind raportate la 2%. Miopatia, creşterea enzimelor hepatice şi litiaza biliară veziculară reprezintă cele mai bine cunoscute efecte adverse. Riscul de miopatie este de 5,5 ori mai mare în cazul monoterapiei cu fibrat (în principal cu gemfibrozil) comparativ cu statina şi variază la combinația dintre diferiți fibrați cu statine. Acest lucru se explică prin interacțiunile farmacologice dintre metabolismul fibratilor şi căile de glucuroconjugare ale statinelor. Gemfi-

brozil inhibă metabolismul statinelor pe calea glucuroconjugării, ceea ce conduce la creșteri marcate în concentrația plasmatică a statinelor.

Deoarece fenofibratul nu implică aceleași căi farmacocinetice ca gemfibrozilul, riscul de miopatie este mult mai mic la combinația cu statinele.

Acizii grași omega 3

Acizii grași omega 3 (acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA)) pot fi utilizați în doze farmacologice pentru scăderea TG. Acizii grași omega3 (2-4 g/zi) acționează asupra lipidelor și lipoproteinelor plasmatice, în special asupra concentrației de VLDL. Mecanismul de fond este puțin înțeles, deși poate ține, într-o oarecare măsură, de proprietatea lor de a interacționa cu PPAR și de a scădea secreția de ApoB.

Efecte lipidice. Acizii grași omega 3 reduc TG, dar efectele lor asupra altor lipoproteine este modest. Dozele recomandate de EPA sau DHA pentru scăderea TG variază între 2-4 g/zi.

Acidul nicotinic

Acidul nicotinic are locurile principale de acțiune atât în ficat cât și în țesutul adipos. În ficat, acidul nicotinic inhibă diacilglicerol aciltransferaza-2, rezultând scăderea secreției de particule VLDL, ceea ce se reflectă și în reducerea particulelor IDL și LDL. Acidul nicotinic crește HDL-C și ApoA1 în principal prin stimularea producției hepatice de ApoA1.

Două studii randomizate mari cu acid nicotinic – unul cu niacină cu eliberare prelungită și unul cu niacină plus laropiprant – nu au arătat niciun efect benefic și o frecvență crescută a efectelor adverse grave. Laropiprant (antagonist al receptorilor prostaglandin D2) utilizat pentru a reduce vasodilatația și senzația de roșeață facială cauzată de niacină. În prezent, niciun medicament care conține acid nicotinic nu este aprobat în Europa.

Bibliografie

1. Figura 7.1. Dahlback B. et.all Apolipoprotein M: structure and function. Future Lipidology. Pages 495-503, 2017 https://www.semanticscholar.org/paper/Apolipoprotein-M-%E2%80%93-Studies-of-Structure-and-Ahnstr%C3%B6m/52bb12df28f84aa520b6a434b0dd41e-2fe7e41ae.
2. Figura 7.4. Glavinovic T. Et all Physiological Bases for the Superiority of Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. Epub 2022 Oct 10
3. Mitu F., Roca M., Roca I. „Alimentația și bolile cardiovasculare”. Iași, 2017.

4. Gingină C. „Mic tratat de cardiologie". București, 2010.
5. Ghicavîi V., Bacinschi N., Gușuilă Gh. „Farmacologie", ediția a III-a. Chișinău, 2019.
6. ESC Clinical Practice Guidelines on Dyslipidaemias (Management of). 31.08.2019.
7. Ghidul ESC 2021 de prevenție a bolilor cardiovasculare în practica clinică. Romanian journal of Cardiology. Vol. 32, No. 1, 2022.
8. Harrison's Internal Medicine 14th. Atherosclerosis: 1484-1492, 1999.
9. Braunwald's Heart disease 11th: The vascular biology of atherosclerosis: 859-875, 2018.
10. Ginghină Carmen. Compendiu de terapie a bolilor cardiovasculare. București 2016; pag. 139-155

Capitolul 8. ATEROSCLEROZA

Livi Grib, Valeriu Cuciuc, Andrei Grib, Felicia Ostap, Ion Gobjila

Ateroscleroza este cauza principală a patologiei cardiovasculare. Numele, derivat din limba greacă, se referă la îngroșarea intimei arteriale (*sclerosis*, „indurare") și acumularea de lipide (*athere*, „terci") ce caracterizează leziunea Unele din aspectele fundamentale ale aterosclerozei rămân insuficient cunoscute și înțelese. Deși mulți factori sistemici sau generali predispun la dezvoltarea sa, această boală afectează preferențial anumite regiuni vasculare.

Ateroscleroza are diferite manifestări clinice în funcție de patul vascular afectat și de caracteristicile individuale ale leziunilor, care pot fi destul de heterogene. Ateroscleroza arterelor coronare provoacă de obicei angină pectorală și infarct miocardic; ateroscleroza arterelor sistemului nervos central provoacă frecvent ischemie cerebrală tranzitorie și accidente vasculare cerebrale.

În circulația periferică poate determina claudicație intermitentă și gangrene, punând în pericol viabilitatea membrului. Boala arterială a membrelor inferioare are un spectru larg de manifestări, diagnosticul fiind stabilit doar în baza indicelui gleznă-braț. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici fie prezintă forma „mascată" din cauza limitării efortului din cauza unor altor condiții medicale cum ar fi insuficiența cardiacă sau reducerea sensibilității senzitive, de exemplu, în caz de neuropatie diabetică [20]. Simptomul clasic al bolii arteriale a membrelor inferioare este claudicația intermitentă (din lat. *claudus* – șchiop) ce reprezintă apariția de simptome precum durere, disconfort, crampe, senzație de oboseală la nivelul membrelor inferioare ce apar la efort, cedează după circa 10 min. de repaus [23].

Ischemia cronică amenințătoare a membrului este o formă severă de boală arterială a membrelor inferioare și se manifestă prin prezența durerii ischemice în repaus, cu sau fără leziune tisulară (ulcere, gangrene) sau infecție, aceste simptome fiind prezente timp de mai mult de două săptămâni. Această formă este un marker pentru ateroscleroza generalizată, severă.

Ischemia acută a membrului inferior este cauzată de sistarea bruscă a perfuziei arteriale la nivelul membrului cu amenințarea viabilității acestuia. O prezentare clinică particulară este *sindromul degetului albastru* numit astfel din cauza instalării bruște a cianozei la nivelul unuia sau a mai multor degete ale piciorului, de regulă în urma emboliei cu fragmente aterosclerotice din arterele proximale.

Afectarea circulației splanhnice poate produce ischemie mezenterică și infarct intestinal. Ateroscleroza poate afecta rinichii în mod direct (de exemplu, provocând stenoza arterei renale), rinichiul este și sediul frecvent al bolii atero-

embolice, ocluzia acută la nivelul arterelor fiind o manifestare rară. [16] Ateroscleroza arterei renale poate, de asemenea, să contribuie la patogeneza hipertensiunii arteriale, aceasta din urmă fiind ea însăși factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei.

Ateroscleroza tinde să se dezvolte focal, îndeosebi în anumite regiuni predispuse. De exemplu, în circulația coronariană, porțiunea proximală a coronarei descendente anterioare stângi are o predilecție deosebită pentru dezvoltarea bolii ocluzive aterosclerotice. De asemenea, ateroscleroza afectează preferențial porțiunile proximale ale arterelor renale și în circulația cerebrală – bifurcația carotidelor. Leziunile aterosclerotice se formează adesea la bifurcația arterelor, care sunt regiuni cu flux sangvin turbulent, sugerând că particularitățile hemodinamicii pot contribui la distribuția focală a leziunilor. Alte artere, precum cele mamare interne, rareori prezintă leziuni aterosclerotice, chiar dacă sunt în apropierea vaselor afectate în mod obișnuit și sunt similare structural.

Ateroscleroza se dezvoltă focalizat atât în timp, cât și în spațiu. Aterogeneza de obicei se desfășoară în decurs de mai mulți ani. Totuși, creșterea plăcii aterosclerotice este mai degrabă discontinuă decât liniară, cu perioade de liniște relativă, alternată de episoade cu evoluție rapidă. După o perioadă de „liniște", în general prelungită, ateroscleroza se poate manifesta clinic.

Expresiile clinice ale aterosclerozei pot fi cronice, ca dezvoltarea anginei pectoral stabile induse de efort sau claudicația intermitentă predictibilă și reproductibilă, cât și acute, mult mai dramatice, precum infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral, chiar ca primă manifestare a aterosclerozei. Unii pacienți nu au nici o manifestare clinică a afectării arteriale, chiar dacă postmortem este demonstrată prezența unei ateroscleroze sistemice.

Modul în care ateroscleroza afectează un segment arterial este o trăsătură suplimentară a heterogenității și a complexității acestei boli. Totuși, ateroscleroza poate produce de asemenea ectazii și dezvoltarea bolii anevrismale cu creșterea calibrului lumenului. Această expresie a aterosclerozei apare frecvent la nivelul aortei, creând predispoziția la ruptură sau la disecție, mai degrabă decât la stenoză sau ocluzie.

Heterogenitatea acestei boli, diversitatea cauzelor ei, istoria naturală și manifestările clinice par dificil de explicat. Cercetările actuale furnizează principiile fiziopatologice fundamentale pentru înțelegerea acestui proces multifactorial. Pentru a ne orienta în abordarea clinică a pacienților cu boală aterosclerotică, acest capitol va lua în considerare fazele formării, progresiei și complicării leziunilor.

8.1. Etiologia aterosclerozei

Acumularea și modificarea lipoproteinelor

Rezultatele experimentelor pe animale și studiul aterosclerozei umane sugerează că striurile lipidice reprezintă leziunea inițială a aterosclerozei (Figura 8.1). Formarea precoce a acestei leziuni rezultă probabil din acumularea focală de lipoproteine în regiunea intimei arterei. Particulele de lipoproteine constau din lipide precum trigliceridele și colesterolul în asociere cu proteine și fosfolipide, ce fac lipidele solubile în sânge. Particulele de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) bogate în colesterol sunt un exemplu de lipoproteine aterogenice. Acumularea particulelor de lipoproteine în intima arterială în timpul aterogenezei precoce rezultă nu doar din simpla creștere a permeabilității sau reducerea etanșietății endoteliului supraiacent. Mai degrabă, aceste lipoproteine se pot acumula în intima arterială deoarece se leagă de constituenții matricei extracelulare arteriale, astfel crește timpul de staționare în peretele arterial.

Lipoproteinele care se acumulează în spațiul extracelular al intimei arteriale se leagă deseori de moleculele de proteoglicani ale matricei extracelulare arteriale. La locul formării leziunii, ponderea diferitor constituenți ai matricei poate varia în diferite moduri. De exemplu, din cele trei clase importante de proteoglicani, un exces relativ de molecule de heparan sulfat în raport cu keratan sulfat sau condroitin sulfat poate iniția retenția de particule de lipoproteine prin legarea lor și încetinirea ieșirii lor din leziunea în formare.

Particulele de lipoproteine din spațiul extracelular al intimei, mai ales cele legate de macromoleculele matricei, pot suferi modificări chimice. Oxidarea și glicozilarea neenzimatică au o importanță deosebită în inițierea aterogenezei. Lipoproteinele aflate în spațiul extracelular al intimei, izolate de antioxidanții plasmatici, pot fi în mod particular susceptibile la modificarea oxidativă. Atât componentele lipidice, cât și cele proteice ale acestor particule pot participa la procesele oxidative.

Modificările lipidelor pot include formarea de hidroperoxizi, lisofosfolipide, oxisteroli și produși aldehidici de degradare a acizilor grași. Modificările componentelor apoproteice pot include atât rupturi ale lanțului principal al peptidei, cât și cuplarea anumitor reziduuri de aminoacizi cu componente ale lipidelor oxidate.

La diabetici cu hiperglicemie prelungită apare glicozilarea nonenzimatică a apolipoproteinelor și a altor proteine arteriale care potențiază modificarea funcției acestor componente și capacitatea lor de a accelera aterogeneza. Foarte multe studii experimentale sugerează că atât lipoproteinele glicozilate și cele modificate oxidativ, cât și constituenții lipoproteici, contribuie la dezvoltarea leziunilor.

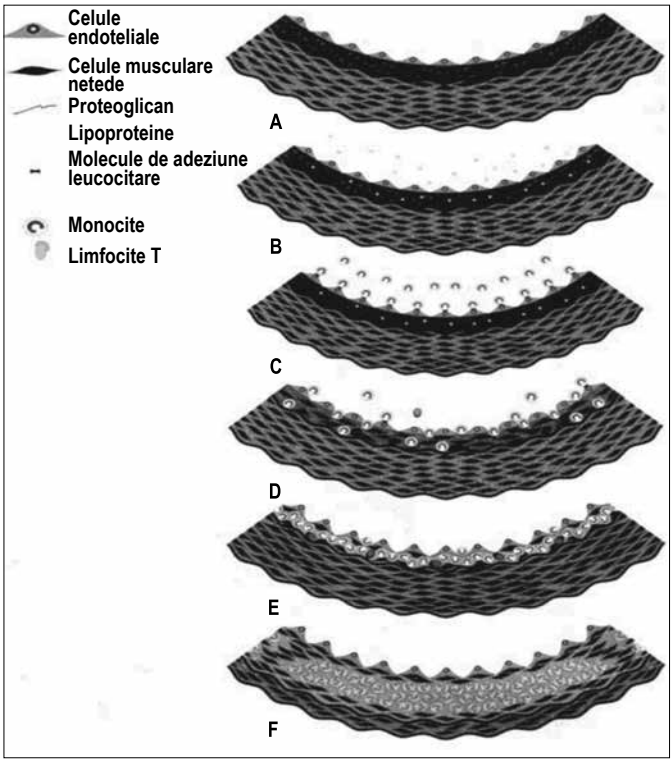


Figura 8.1. Formarea striurilor lipidice.
Sursa: Harrison's Internal Medicine 14th

A. **Arteră normală** constă din trei straturi. Intima, mărginită de un monostrat de celule endoteliale în contact cu sângele, conține celule musculare netede învelite în matricea extracelulară. Lamina elastică internă formează marginea dintre intimă și tunica medie subiacentă. Media conține straturi de celule musculare netede înconjurate de matrice extracelulară bogată în colagen și în elastină. Arterele elastice cum este aorta, conțin lamele concentrice de celule musculare netede intercalate între benzi dense de elastină. Arterele musculare au o mai slabă structurare a celulelor musculare netede dispensate în matrice. Lamina elastică externă formează marginea dintre medie și adventice. Adventicea conține nervi, unele celule mastocitare și reprezintă originea pentru vasa vasorum care furnizează sânge celor două treimi externe ale tunicii medii.

B. **Acumularea particulelor de lipoproteine**. Particulele de lipoproteine se pot acumula în intima arterelor, mai ales când concentrația mediului este crescută ca urmare a stărilor de hipercolesterolemie. Particulele de lipoproteine se leagă adesea de constituenți ai matricei extracelulare, în special proteoglicani. Sechestrarea în intimă separă lipoproteinele de anumiți antioxidanți plasmatici și poate favoriza modificarea lor oxidativă. Astfel de particule lipoproteice modificate pot declanșa un răspuns inflamator local care anunță următorii pași în formarea leziunii.

C. **Adeziunea leucocitelor**. În hipercolesterolemie, adeziunea leucocitelor mononucleare la endoteliul luminal apare devreme. Expresia accentuată a diferitor molecule de adeziune pentru leucocite declanșează probabil acest prim pas în recrutarea leucocitelor la locul leziunii arteriale în formare.

D. **Penetrarea leucocitelor**. Odată aderate, unele leucocite migrează în intimă. Migrarea orientată a leucocitelor depinde probabil de factori chemotactici, cuprinzând atât particulele lipoproteice modificate, cât și citokine chemotactice cum ar fi proteina chemotactică macrofagică 1 (MCP-1) produsă de celulele peretelui vascular ca răspuns la lipoproteinele modificate.

E. **Acumularea leucocitelor.** Leucocitele cu sediul în striurile lipidice în evoluție se pot dispersa și pot etala expresia accentuată a receptorilor pentru lipoproteinele modificate (receptori epuratori). Aceste fagocite mononucleare absorb lipidele și se transformă în celule spumoase a căror citoplasmă este plină de picături de lipide.

F. **Formarea învelișului fibros și a miezului lipidic.** Pe măsură ce striurile lipidice se dezvoltă spre o leziune aterosclerotică mai complicată, celulele musculare netede se acumulează în intima ce se extinde, iar cantitatea de matrice extracelulară crește. Învelișul fibros, format din matrice extracelulară elaborată de către celulele musculare netede din intimă învelesc în mod caracteristic un miez lipidic plin cu macrofage. Pe lângă diviziune, aceste celule ale miezului lipidic se pot necrotiza, eliberând conținutul lor lipidic în spațiul extracelular.

Recrutarea leucocitelor și formarea celulelor spumoase

Recrutarea leucocitelor este cel de-al doilea pas în formarea striurilor lipidice. Tipurile principale de celule imune găsite în timpul dezvoltării ateromului sunt celulele liniei mononucleare – monocite și limfocite. Pe suprafața celulelor endoteliale arteriale sunt exprimați receptori sau molecule de adeziune pentru leucocite. Moleculele de adeziune, care prezintă un interes particular în această privință, sunt reprezentate de: molecule de adeziune ale celulelor vasculare 1 (**VCAM-1**), molecule de adeziune intercelulare 1 (**ICAM-1**) (componente ale familiei de imunoglobuline) și **P-selectina** (aparține unei familii de receptori leucocitari). Fosfatidilcolina, un constituent modificat oxidativ al LDL, poate crește exprimarea VCAM-1. Acest exemplu ilustrează cum acumularea de lipoproteine în intima arterei poate fi legată de recrutarea leucocitelor și de evenimentele ulterioare în formarea leziunii. Forțele laminare de curgere, cum sunt cele prezente în majoritatea regiunilor arteriale normale, pot supresa exprimarea moleculelor de adeziune leucocitare de tipul VCAM-1. În locurile în care se formează de obicei leziunile aterosclerotice (de ex., punctele de ramificație) există adesea turbulențe ale fluxului laminar.

Curgerea laminară a fluxului sangvin normal crește și producția de oxid nitric (NO) de către celulele endoteliale. În afara bine-cunoscutelor sale proprietăți vasodilatatoare, această moleculă produsă în mod normal în cantități scăzute de către endoteliul arterial, poate acționa ca antiinflamator local, limitând, de exemplu, exprimarea locală a VCAM-1. Astfel, endoteliul normal, secretând NO

la un nivel constant scăzut, poate menține vasodilatația și împiedică adeziunea leucocitelor.

Tulburările locale ale forțelor hemodinamice pot influența aceste mecanisme celulare de protecție împotriva inițierii leziunilor aterosclerotice și pot ajuta la explicarea distribuției focale a leziunilor aterosclerotice. Odată aderate la suprafața celulelor endoteliale arteriale prin interacțiunea cu un receptor de tipul VCAM-1, monocitele și limfocitele penetrează stratul endotelial și se localizează în intimă. La constituenții lipoproteinelor modificate se pot adăuga citokine (o clasă de mediatori proteici ai inflamației) care pot regla exprimarea moleculelor de adeziune implicate în recrutarea leucocitelor. De exemplu, citokinele de tipul interleukinei 1 (IL 1) și factorul α de necroză tumorală (TNFα) induc sau cresc exprimarea VCAM-1 și ICAM-1 la nivelul celulelor endoteliale.

Testele in vitro sugerează că LDL-ul oxidat promovează chemotactismul leucocitelor. De asemenea, lipoproteinele modificate oxidativ pot determina producerea de către celulele peretelui vascular a unor citokine chemotactice cum ar fi proteina 1 chemotactică pentru monocite (MCP-1).

Odată instalate în intimă, fagocitele mononucleare se diferențiază în macrofage care, în final, devin celule spumoase încărcate cu lipide. Transformarea fagocitelor mononucleare în celulele spumoase se datorează absorbției de particule lipoproteice prin endocitoză mediată de receptori. S-ar putea presupune că receptorii pentru LDL ar media această absorbție. Totuși, pacienții și animalele cărora le lipsesc receptorii efectori pentru LDL din considerente genetice (de ex., în hipercolesterolemia familială) au leziuni arteriale multiple și xantoame extraarteriale bogate în celule spumoase derivate din macrofage.

Colesterolul exogen inhibă exprimarea receptorilor pentru LDL, astfel încât în condițiile hipercolesterolemiei nivelul acestor receptori scade. Alte tipuri de receptori care mediază încărcarea cu lipide a celulelor spumoase sunt receptorii macrofagici răspunzători de eliminarea „reziduurilor" care efectuează preferențial endocitoza lipoproteinelor modificate și alți receptori pentru LDL-ul oxidat sau pentru lipoproteinele beta cu densitate foarte mică (VLDL), un tip de lipoproteină al cărei nivel crește foarte mult în anumite stări hipercolesterolemice.

Îmbibându-se cu lipide din spațiul extracelular, fagocitele mononucleare pot participa la epurarea lipoproteinelor care se acumulează în leziunile ce se dezvoltă. Unele macrofage încărcate lipidic pot părăsi peretele arterial, acționând în sensul „epurării" lipidelor de la nivelul arterelor. Acumularea lipidelor, și de aici tendința de formare a unui aterom apar dacă în peretele arterial intră mai multe lipide decât ies prin fagocite mononucleare sau alte căi. Astfel macrofagele pot juca un rol vital în balanța metabolismului lipidic din peretele arterial în timpul aterogenezei. Anumite celule spumoase sunt distruse pe măsură ce leziunea inti-

mei se extinde, probabil prin apoptoză și/sau alte modalități. Moartea fagocitelor mononucleare conduce la formarea în interiorul leziunii a unui *miez necrotic* bogat în lipide, un aspect caracteristic multor plăci aterosclerotice complicate.

Ca și celulele peretelui vascular, macrofagele care preiau lipoproteinele modificate pot produce citokine și factori de creștere care provoacă unele dintre evenimentele celulare ulterioare ce survin în leziunile ateromatoase complicate. Un număr de factori de creștere sau de citokine elaborate de fagocitele mononucleare pot stimula proliferarea celulelor musculare netede și producția de matrice extracelulară care se acumulează în plăcile aterosclerotice. IL1 și TNFα sunt exemple de citokine care pot induce producția locală de factori de creștere, incluzând factori de creștere derivați din plachete și factorul de creștere fibroblastic, ce pot juca un rol în evoluția și în complicarea plăcii. Alte citokine, în special interferonul γ, rezultat din celulele T activate de la nivelul leziunilor, pot inhiba proliferarea de celule musculare netede și sinteza fibrelor interstițiale de colagen. Aceste exemple ilustrează cum aterogeneza depinde probabil de un echilibru complex între mediatorii care pot promova formarea leziunii și modalitățile de prevenire a acestei formări.

Factorii care modulează aterogeneza

Elaborarea unor mici molecule de către fagocitele mononucleare, activate și de către celulele peretelui vascular, poate de asemenea modula aterogeneza. Leucocitele fagocitare (la fel ca și endoteliul vascular și celulele musculare netede) pot produce radicali liberi de oxigen, care pot modula creșterea celulelor musculare netede, pot activa expresia genelor inflamației și pot anihila radicalii de oxid nitric, scăzând efectul NO. Totuși, macrofagele din leziune pot fi activate astfel încât să exprime forma inductibilă a enzimei care sintetizează NO, cunoscută ca NO-sintetaza inductibilă. Această formă foarte activă a enzimei poate produce creșteri relativ mari, potențial citotoxice de radicali ai oxidului nitric. În timp ce concentrația joasă de NO^- produs de NO-sintetaza constitutivă din celulele endoteliale poate avea efecte benefice, nivelul înalt produs de fagocitele activate poate fi dăunător.

Alt mecanism – transportul în sens opus al colesterolului mediat de lipoproteinele cu densitate mare (HDL) – este o cale independentă de înlăturarea a lipidelor din aterom. Multiple studii observaționale au stabilit o relație inversă, strânsă, între nivelul HDL-colesterolului și riscul accidentelor coronariene. Un nivel mai mare de HDL poate explica în parte de ce femeile în premenopauză sunt mai puțin predispuse pentru ateroscleroză decât bărbații de aceeași vârstă. In vitro, HDLul poate media îndepărtarea colesterolului din macrofagele încărcate lipidic. Un astfel de transport invers al colesterolului în timpul aterogenezei umane explică efectului protector al HDL împotriva formării leziunilor.

Aterogeneza poate fi modulată și de alți factori. De exemplu, hipertensiunea arterială este un factor de risc independent pentru accidentele coronariene. Genul masculin și statutul postmenopauză, instalarea precoce a menopauzei (<45 ani) [9], de asemenea, cresc riscul dezvoltării afecțiunilor coronariene. Se estimează că la scăderea cu fiecare an a vârstei la care apare menopauza se asociază cu o creștere cu 2 % a riscului de boală coronariană [9], un tablou lipoproteic favorabil contează numai parțial în protecția conferită de statutul premenopauzal împotriva aterosclerozei. Acțiunea directă a estrogenilor la nivelul peretelui arterial poate contribui la unele dintre aceste efecte favorabile. Studii despre posibilele efecte vasculoprotectoare ale estrogenilor și rolul terapiei substitutive cu estrogeni ca strategie antiaterogenică la femeile în postmenopauză sunt în creștere.

Diabetul zaharat accelerează aterogeneza. În particular, constelația alcătuită din: rezistență la insulină, hipertrigliceridemie și niveluri scăzute de HDL, adesea acompaniată de adipozitate centrală și hipertensiune, care este frecventă în diabetul de tip II, accelerează potențialul aterogenic. Întrucât hiperglicemia poate promova glicozilarea nonenzimatică a LDL, LDL-ul modificat în acest fel și LDL-ul modificat oxidativ sunt unele din primordiale în aterogeneză. Alte lipoproteine precum particulele bogate în trigliceride sau lipoproteina (a), pot de asemenea contribui la accelerarea aterogenezei la diabetici.

Lipoproteina (a) Lp(a), numită adesea „lipoproteina a mic" pentru a o distinge de apolipoproteina AI, asigură legătura între hemostază și lipidele sangvine. Particula de Lp(a) constă dintr-o moleculă apoproteică (a) legată printr-o grupare sulfhidril de porțiunea apolipoproteică B a unei particule de LDL. Apoproteina (a) are similitudini structurale cu plasminogenul și poate inhiba fibrinoliza, intrând în competiție cu plasminogenul. Având un diametru < 70 nm aceste particule pot trece liber în spațiul subendotelial. Nivelul Lp(a) este determinat genetic de factori cum ar fi polimorfismele mononucleotidice în gena LPA, iar nivele elevate se estimează la circa 20 % din populație. În cadrul studiilor a fost demonstrat că elevarea marcată a Lp(a) cu >180 mg/dl (>430 nmol/L) determină un risc pentru ateroscleroză similar cu hipercolesterolemia familială heterozigotă. Conform ghidului ESC 2019, pentru managementul dislipidemiilor, se recomandă a lua în considerare dozarea Lp(a) cel puțin o dată pe parcursul vieții, în cazul pacienților cu istoric familial de deces din cauză cardiovasculară la vârstă tânără și în cazul celor cu risc cardiovascular la limita dintre mediu și înalt [10].

Alți factori de risc pentru ateroscleroză sunt: niveluri ridicate de fibrinogen sau de inhibitor-1 al activatorului plasminogenului (PAI-1), un inhibitor al fibrinolizei. Studii multiple au stabilit o corelație între nivelurile plasmatice de fibrinogen și riscul coronarian. Sinteza fibrinogenului, un reactant de fază acută, crește în stările inflamatorii. Astfel, hiperfibrinogenemia la pacienții cu atero-

scleroză constituită poate fi un fenomen secundar, dar poate contribui de asemenea la evoluția leziunilor și la riscul trombotic. Polimorfismul genei ce codifică PAI-1 corelează cu manifestările aterosclerozei. Un alt factor de risc nonlipidic pentru accidentele coronariene este nivelul crescut de homocisteină, ce poate acționa prin promovarea trombozei, deși fiziopatologia acestei asocieri este nesigură.

Corelația dintre fumat și ateroscleroză rămâne de asemenea puțin înțeleasă. Conform estimărilor OMS, 20% dintre decesele cauzate de boala arterelor coronare sunt asociate fumatului [13]. Scăderea rapidă a riscului accidentelor cardiace care apare după oprirea fumatului sugerează că tutunul poate determina tromboze sau alte evenimente ce afectează stabilitatea plăcii, precum și însăși evoluția leziunii aterosclerotice. Totuși, studiile estimează că riscul de boală a arterelor coronare la o persoană cu tabagism cronic se echivalează cu cel al unei persoane ce nu a fumat niciodată abia peste 10-15 ani de la abandonarea fumatului.

Unele cercetări au stabilit că asocierea fumatului cu boala arterială periferică este mai puternică decât în cazul bolii arterelor coronare, riscul pentru boala arterială periferică menținându-se elevat timp de trei decenii după renunțarea la fumat [12]. Fumătorii de tutun au niveluri crescute de fibrinogen care, așa cum s-a arătat mai sus, este o variabilă asociată creșterii incidenței aterosclerozei și a infarctului miocardic acut. Efectul nefast al fumatului asupra funcției endoteliale a fost demonstrat pe cale experimentală, fumatul unei singure țigări fiind suficient pentru a diminua dilatația flux-mediată. Fumatul stimulează generarea de radicali liberi care vor diminua biodisponibilitatea NO și vor induce oxidarea particulelor LDL [13].

În alte situații, antecedentele patologice inflamatorii pot predispune la ateroscleroză. De exemplu, panarterita provocată de boala Kawasaki în copilărie poate determina dezvoltarea leziunilor vasculare în arterele adultului. Agenții infecțioși continuă să fie inițiatori sau potențiatori ai aterogenezei. Au fost invocați în acest context atât agenți patogeni virali, cât și microbieni (ex., herpes virusurile și Chlamydia). La unii pacienți, reacțiile imune sau autoimune pot contribui la aterogeneză. În forma accelerată de arteriopatie coronariană, care afectează primitorii de transplant cardiac, factorii imuni pot fi importanți în patogeneză. Rolul răspunsului imun și cel al bolilor infecțioase în ateroscleroză rămâne speculativ.

Defectele genetice cunoscute în metabolismul lipoproteinelor justifică numai o parte din riscul familial de boală arterială coronariană, astfel că foarte probabil intervin și alți factori genetici. Mecanismele susceptibilității pentru aterogeneză, implicând peretele arterial, ar putea fi responsabile pentru unele predispoziții

genetice la ateroscleroză neexplicate de tulburările lipoproteice. Aplicarea tehnicilor de genetică moleculară ar putea să ajute la identificarea unor noi polimorfisme legate de riscul coronarian și pot elucida noi mecanisme fiziopatologice.

La moment, recomandările ESC propun a lua în considerare evaluarea sistematică sau oportunistică a riscului cardiovascular în populația generală la bărbați cu vârsta > 40 ani și la femei cu vârsta >50 ani sau după menopauză, fără factori de risc cunoscuți pentru boala cardiovasculară aterosclerotică, cu repetarea screeningului după cinci ani (sau mai devreme dacă riscul este apropiat de o limită ce impune tratament) [9].

***A*. Remodelarea arterială în timpul aterogenezei.** În timpul primei etape a formări lor, ateroamele cresc adesea în direcție opusă lumenului, acesta nefiind afectat. Mărirea compensatorie a arterei în această fază justifică subestimarea gradului de ateroscleroză în timpul coronarografiei.

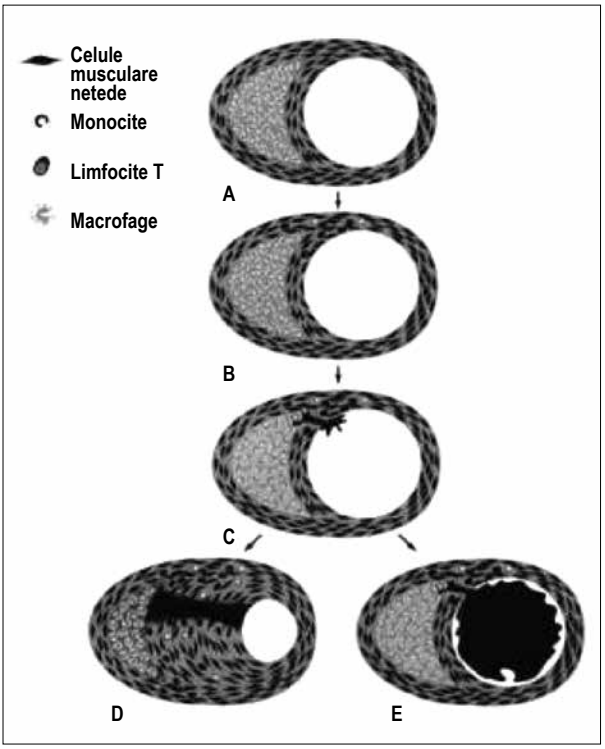


Figura 8.2. Ruptura plăcii. Tromboză. Vindecare

***B*. Inflamația focală caracterizează plăcile aterosclerotice instabile**. Focare de inflamație apar adesea în ateroame. Analizele leziunilor care s-au rupt și au cauzat infarct miocardic fatal arată în mod caracteristic o infiltrație proeminentă cu macrofage și cu limfocite T. Atât leucocitele, cât și celulele vasculare intrinseci din jurul punctelor de ruptură a plăcii prezintă markeri de activare inflamatorie.

***C*. Ruptura învelișului fibros al plăcii produce tromboză**. O lezare fizică a plăcii aterosclerotice (c) cauzează în mod obișnuit tromboză arterială permițând factorilor coagulanți plasmatici să intre în contact cu colagenul trombogenic din matricea extracelulară arterială și cu factorii tisulari produși de celulele spumoase derivate din macrofage și aflate în miezul lipidic al leziunii. Locul de ruptură al plăcii servește astfel drept punct de plecare pentru formarea trombusului. Peretele arterial normal posedă câteva mecanisme fibrinolitice și antitrom-

botice care tind să se opună trombozei și să lizeze cheagul care începe să se formeze *în situ*. Astfel de molecule antitrombotice sau trombolitice includ trombomodulina, activatori de plasminogen tisulari și de tipul urokinazei, heparan sulfat, proteoglicani, prostaciclină și oxid nitric. Aceste mecanisme pot prevala sau pot fi depășite, permițând cheagului să se dezvolte (ca în cazul E).

***D*. Vindecarea unui trombus mural duce la fibrozarea și progresia leziunii, și la îngustarea lumenului.** Cazurile de tromboze în care trombusul este lizat sau se organizează în trombus mural fără a produce ocluzia vaselor pot fi silențioase clinic. Fibroza trombin-indusă și cicatrizarea ulterioară cauzează un răspuns fibroproliferativ care poate duce la fibrozarea mai accentuată a leziunii respective. În mod deosebit, activarea locală a trombinei poate stimula proliferarea fibrelor musculare netede. Proteinele eliberate din trombocite, inclusiv factorii de creștere derivați din trombocite și factorul de creștere transformator β, pot de asemenea crește producția de colagen în celulele musculare netede și să le moduleze creșterea. Astfel, cicatrizarea poate promova fibroza lezională și afectarea lumenului arterial. O atare secvență de evenimente poate converti un aterom instabil, cu un înveliș fibros subțire cu tendință la fisurare, într-o placă fibroasă mai stabilă cu un înveliș gros. Angioplastia leziunilor coronariene instabile poate stabiliza aceste leziuni prin mecanisme similare.

***E*. Fisurarea plăcii, la nivelul căreia s-a format un trombus ocluziv extensiv, poate determina un infarct miocardic acut.** Când într-o arteră coronară se formează un trombus persistent, ocluziv, consecințele depind de gradul circulației colaterale existente. La un pacient cu boală cronică ocluzivă multivasculară există de obicei formate vase colaterale. În astfel de circumstanțe chiar o ocluzie arterială completă poate să nu producă infarct miocardic sau poate să producă un infarct miocardic surprinzător de mic sau un infarct non-Q. La pacientul cu o afecțiune mai puțin avansată la care nu sunt leziuni stenozante semnificative, ruptura bruscă a plăcii de aterom și ocluzia arterială produce de obicei infarct cu undă Q.

8.2. Evoluția și complicațiile aterosclerozei

Implicarea celulelor musculare netede din peretele arterial

Deși striurile lipidice în mod obișnuit preced dezvoltarea unei plăci aterosclerotice mai avansate, nu toate striurile lipidice evoluează către aterom. Ele apar și la populații care nu sunt predispuse la dezvoltarea ulterioară de leziuni (de ex., indigenii africani). Aceste observații ridică unele întrebări. De ce numai unele striuri lipidice evoluează către leziuni fibroase? Prin ce mecanisme evoluează aceste striuri lipidice spre leziuni mai complexe? În timp ce acumularea de macrofage încărcate lipidic este caracteristică striurilor lipidice, acumularea de țesut fibros este tipică leziunilor aterosclerotice mai avansate. Celula musculară

netedă sintetizează cea mai mare parte a matricei extracelulare din leziunea aterosclerotică complexă. Astfel, prezența celulelor musculare netede și elaborarea matricei extracelulare este probabil momentul critic de tranziție, producând o leziune fibrolipidică în locul unei simple acumulări de celule încărcate lipidic, derivate din macrofage.

Cercetările recente vizează mecanismele de activare a migrării celulelor musculare netede la locul leziunii, proliferarea acestor celule și acumularea de matrice extracelulară. Citokinele și factorii de creștere acumulați ca urmare a acțiunii lipoproteinelor modificate sau a altor factori atât de la nivelul peretelui vascular, cât și din leucocitele infiltrate, pot modula funcțiile celulelor musculare netede. De exemplu, factorii plachetari de creștere secretați de către celulele endoteliale activate pot stimula migrarea celulelor musculare netede. Acest mecanism induce migrarea la nivelul intimei a celulelor musculare netede rezidente în tunica medie.

Diferiți factori de creștere produși local pot stimula proliferarea atât a celulelor musculare netede rezidente în intimă, cât și a celor migrate din tunica medie. Factorul de creștere transformator β, alături de alți mediatori, stimulează puternic producția colagenului interstițial de către celulele musculare netede. Acești mediatori pot proveni nu numai din celulele vasculare sau din leucocitele din vecinătate (o cale paracrină), în anumite cazuri și din celulele care răspund la acel factor (prin calea autocrină). În ansamblu, aceste alterări ale celulelor musculare netede, semnalate de acești mediatori locali, pot accelera transformarea striului lipidic într-o leziune mai bogată în celule musculare netede fibroase și matrice extracelulară.

Cercetările clasice despre ateroscleroză s-au concentrat pe proliferarea celulelor musculare netede. Totuși, aceste celule se divid într-un ritm lent în leziuni aterosclerotice complicate. Astfel de observații nu exclud exacerbări ale activității proliferative în anumite condiții de-a lungul evoluției unui aterom, probabil în asociere cu generarea locală de trombină ca urmare a unei hemoragii microvasculare sau formării unui microtrombus la nivelul zonei de denudare endotelială localizată. Pe de altă parte, moartea celulară, drept component al aterogenezei, a fost descrisă încă de către Virchow pe la mijlocul secolului al XIX-lea.

Ateroamele complicate au adesea un caracter fibros primar, atestându-se lipsa hipercelularității, observată de obicei în leziunile mai puțin avansate, ba chiar remarcându-se un număr redus de celule musculare netede. Această lipsă relativă a celulelor musculare netede în ateroamele avansate rezultă din predominanța mediatorilor citostatici de tipul factorului de creștere transformator β sau a, interferonului γ, care inhiba proliferarea celulelor musculare netede. De asemenea, celulele musculare netede, ca și macrofagele din leziunile ateros-

clerotice avansate, pot suferi apoptoza. Unele dintre citokinele cu rol aterogenic a celulelor peretelui vascular pot de asemenea iniția apoptoza în aceste celule.

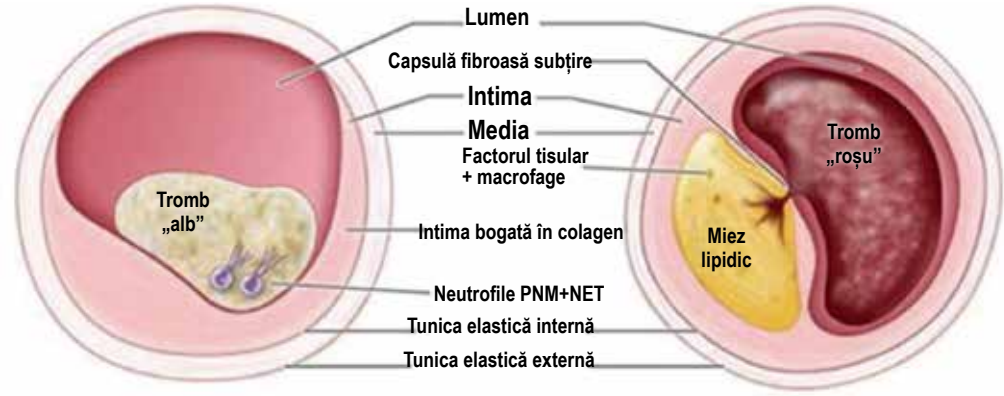


Figura 8.3. Mecanismele trombozei coronariene

Pe Figura 8.3 este reprezentată o secțiune transversală prin artera coronară umană. În stânga, tromboza provocată de eroziune formează un tromb „alb”, o leziune bogată în proteoglican și glicozaminoglican. Descuamarea celulelor endoteliale denudează colagenul din membrana bazală cu activarea ulterioară a trombocitelor. Leucocitele polimorfonucleare (PMN) se acumulează și provoacă un „al doilea val” de leziuni locale cu amplificarea și propagarea coagulării, în mare parte ca urmare a formării capcanelor extracelulare pentru neutrofile (NET). Eroziunea poate contribui mai frecvent la infarctul miocardic fără supradenivelare a segmentului ST (NSTEMI) decât la STEMI. Imaginea din dreapta ilustrează tromboza ca rezultat al ruperii unui fibroaterom subțire. Astfel de trombi au adesea un caracter „roșu”, bogat în fibrină. Factorul tisular derivat din macrofage provoacă coagularea complicând ruptura plăcii.

Tabelul 8.1. Diferența dintre tromboza prin eroziune și tromboza cauzată de „ruptură”

Tromboză cauzată de eroziune (stânga)	**Tromboză cauzată de „ruptură” (dreapta)**
• calota fibroasă groasă și intactă • tromb „alb” bogat în trombocite • colagen trigger • celule musculare netede proeminente • deseori tromb neocluziv, sesil • de obicei, mai puține remodelări exterioare • „capcane” extracelulare pentru neutrofile sau „NET” • mai frecvent non STEMI	• calotă fibroasă subțire, fisurată • tromb „roșu” bogat în fibrină • trigger factor tisular • macrofage proeminente • adesea tromb ocluziv • de obicei remodelat • mai puține NET • provoacă mai frecvent STEMI

Factorii care modulează avansarea și complicarea ateromului

Alături de mediatorii produși la nivel local și de factorii de risc aterogenic clasici se mai adaugă stimulii legați de coagularea sangvină și de tromboză, care contribuie, probabil, la evoluția și la complicarea ateromului. Dovezi recente sugerează că formarea striurilor lipidice începe în lipsa leziunilor de denudare francă a endoteliului. Totuși, la nivelul striurilor lipidice avansate pot apărea fisuri microscopice ale endoteliului. Microtrombi bogați în trombocite se pot forma în astfel de zone de denudare endotelială limitată, ca urmare a expunerii matricei intens trombogenice a membranei bazale subiacente. Trombocitele activate eliberează numeroși factori care pot iniția răspunsul fibrotic. Alături de factorul plachetar de creștere și de factorul de creștere transformator β se adăuga mediatori cu greutate moleculară mică precum serotonina, care pot de asemenea altera funcția musculaturii netede. Majoritatea microtrombilor se resorb posibil fără manifestări clinice printr-un proces de fibrinoliză locală, resorbție și reparare endotelială.

Pe măsură ce leziunile aterosclerotice avansează, se dezvoltă plexuri microvasculare abundente aflate în conexiune cu vasa vasorum arteriale. Aceste noi rețele microvasculare pot contribui la complicarea unei leziuni prin mai multe căi. Vasele acestor rețele furnizează o suprafață de contact foarte mare pentru trecerea leucocitelor și pot servi ca poartă prin care leucocitele pătrund și părăsesc ateromul format. Aceste microvase pot de asemenea constitui focare pentru hemoragiile din interiorul plăcii. Ca și neovasele formate în retina diabeticilor, microvasele din placă pot fi friabile și predispuse la rupere cu ușurință, provocând hemoragii focale. O astfel de injurie vasculară va duce la tromboză *în situ* și la generarea de trombină din protrombină.

Pe lângă rolul său în coagulare, trombina poate modula multe aspecte ale funcției celulelor vasculare; printre alte efecte ea poate stimula proliferarea celulelor musculare netede și eliberarea de către acestea a citokinelor, precum și producția de factori de creștere cum ar fi factorii de creștere derivați din trombocitele din vecinătatea celulelor endoteliale. Plăcile aterosclerotice conțin adesea fibrină și hemosiderină, indicator al episoadelor hemoragice din interiorul plăcii.

Plăcile aterosclerotice stabilizate conțin calciu. Scorul de calciu coronarian (Calcium Score) este un marker veritabil al încărcării plăcii coronare cu calciu și oferă informații de prognostic, dincolo de cele furnizate de scorul tradițional al factorilor de risc.

Astfel, în timpul evoluției plăcii aterosclerotice există un echilibru complex între intrarea și ieșirea lipoproteinelor și a leucocitelor, proliferarea și moartea celulară, producția de matrice extracelulară și remodelare, ca și între calcifiere și neovascularizație, echilibru ce contribuie la formarea leziunii. Impulsuri multiple, adesea competitive inițiază aceste evenimente celulare diferite. Există o creștere a recunoașterii legăturilor dintre factorii de risc aterogenic, comporta-

mentul alterat al celulelor intrinseci din peretele vascular și infiltrarea leucocitelor care subliniază patogeneza complexă a acestor leziuni.

8.3. Sindroamele clinice ale aterosclerozei

Leziunile aterosclerotice sunt ubicuitare în societățile occidentale. Majoritatea ateroamelor sunt asimptomatice și pot să nu producă niciodată manifestări clinice. Manifestările aterosclerozei, după cum s-a menționat pot fi cronice, cauze de leziuni stenotice, sau acute,induse de ocluzia trombotică și variază în funcție de teritoriul vascular afectat.

Numeroși pacienți cu ateroscleroză difuză decedează din cauza altor boli fără să fi avut vreodată vreo manifestare clinică semnificativă a aterosclerozei. Care este motivul acestei variabilități în expresia clinică a bolii aterosclerotice?

Remodelarea arterială în timpul formării ateromului reprezintă o trăsătură clinică importantă, dar adesea trecută cu vederea. În timpul fazelor inițiale ale dezvoltării ateromului, placa crește de obicei în direcție opusă lumenului (abluminal). Vasele afectate de aterogeneză tind să crească în diametru, un tip de remodelare vasculară cunoscut sub denumirea de dilatare compensatorie. Abia când placa acoperă peste 40% din circumferința laminei elastice interne, începe să invadeze lumenul arterial. Astfel, în majoritatea timpului existenței sale, ateromul nu produce stenoze care ar putea limita fluxul sangvin.

Mai târziu, în evoluția plăcii se formează de obicei stenoze ce determină scăderea fluxului sangvin. Multe astfel de plăci se manifestă prin sindroame stabile cum ar fi angină pectorală sau claudicație intermitentă la nivelul extremităților, ca urmare a necesității crescute de sânge.

În circulația coronariană, ca și la nivelul altor teritorii, chiar ocluzia completă generată de aterom nu duce în mod invariabil la infarct. Stimulul hipoxic declanșat de accesele repetate de ischemie induce formarea de vase colaterale în miocard, diminuând consecințele ocluziei acute a unei artere coronariene. Pe de altă parte, multe leziuni care produc sindroame aterosclerotice acute sau instabile, mai ales în circulația coronariană, pot fi rezultatul plăcilor aterosclerotice nonstenozante ce nu reduc fluxul sangvin la nivelul lor. Astfel de leziuni pot determina numai neregularități luminale minime la angiogramele obișnuite și adesea nu întrunesc criteriile angiografice.

Instabilitatea unor astfel de stenoze nonocluzive poate explica de ce infarctul miocardic este prima manifestare a bolii arterelor coronare în aproape o treime din cazuri și de ce acești pacienți nu au în antecedente angină pectorală, un sindrom cauzat de obicei de stenozele ce reduc fluxul sangvin.

Studiile anatomopatologice permit studierea profundă a cauzelor microanatomice ce duc la instabilitatea plăcilor care nu dau o stenoză critică. Cauza este de obicei o eroziune superficială a endoteliului, o ruptură francă sau o fisură a

plăcii care dă naștere unui tromb. Un astfel de tromb poate determina un episod de angină instabilă sau, dacă este ocluziv și relativ persistent, un infarct acut de miocard. În cazul unui aterom carotidian, ulcerația poate constitui punctul de plecare pentru formarea trombilor plachetari, care cauzează accidentele ischemice tranzitorii.

Ruptura învelișului fibros al plăcii permite factorilor de coagulare din sânge să contacteze cu factorul tisular trombogenic, o proteină procoagulantă exprimată de celulele spumoase derivate din macrofage aflate în miezul lipidic al plăcii. Dacă trombusul ce se va forma este nonocluziv sau tranzitor, episodul de lezare a plăcii poate fi asimptomatic sau poate determina simptome ischemice cum ar fi angorul de repaus. Trombii ocluzivi care persistă provoacă adesea infarct miocardic acut, mai ales în absența unei circulații colaterale bine dezvoltate care să alimenteze teritoriul afectat. Episoadele repetitive de lezare și de cicatrizare a plăcii reprezintă unul din mecanismele probabile prin care striurile lipidice pot evolua într-o leziune fibroasă mai complexă. Procesul de cicatrizare la nivelul arterelor, ca și în leziunile tegumentului, implică o nouă depunere de matrice extracelulară și de fibroză.

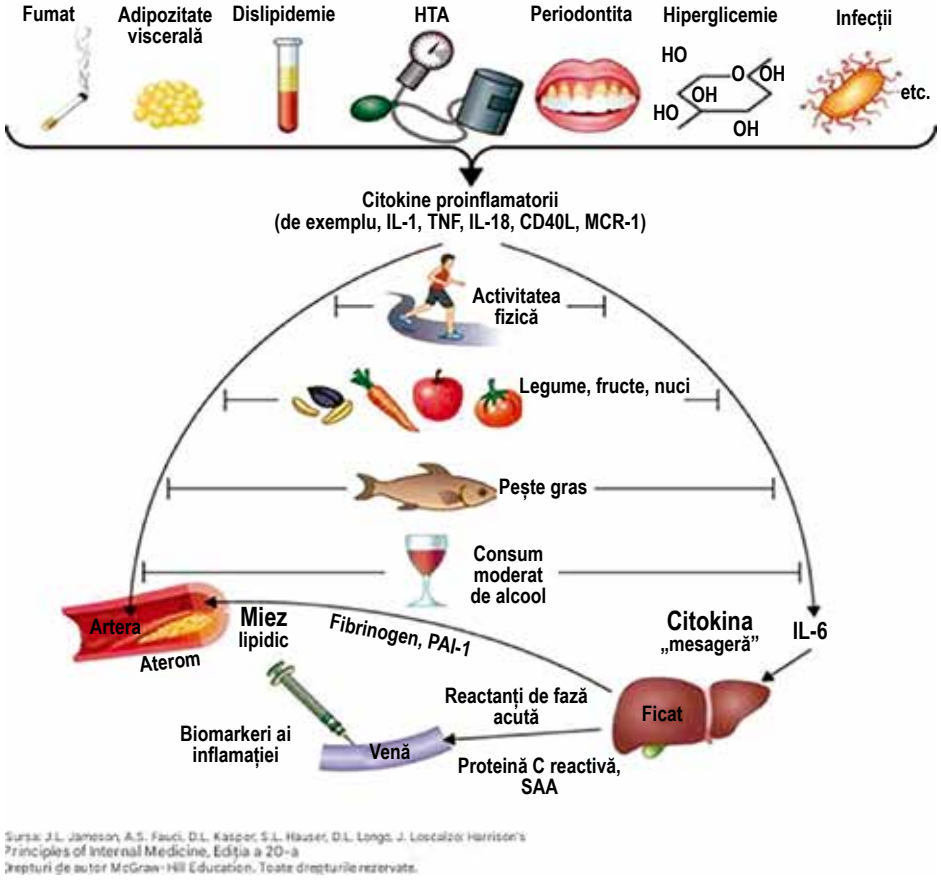
Nu toate ateroamele au aceeași predispoziție spre ruptură. Studiile despre patogenia infarctului miocardic acut au arătat câteva trăsături caracteristice. Aceste plăci tind să aibă un înveliș fibros subțire, un miez lipidic relativ mare și un conținut crescut de macrofage. Studiile morfometrice arată că macrofagele și limfocitele T predomină la locul unde placa s-a rupt și aceste zone conțin relativ puține celule musculare netede. Celulele care se concentrează la locurile unde placa este ruptă dau naștere la markeri ai activării inflamației. Prezența antigenului de histocompabilitate HLA-DR este un reper al gradului de inflamație a celulelor din ateroame. Macrofagele și celulele musculare netede aflate la locul de ruptură a plăcii ateromatoase din coronarele umane sunt cele care îl secretă.

Mediatorii inflamației pot regla procesele integrității învelișului fibros al plăcii și deci predispoziția acesteia la ruptură. De exemplu, interferonul γ, o citokină secretată de celulele derivate din limfocitele T prezente la nivelul plăcilor aterosclerotice și necesară pentru a induce HLA-DR prezent la locul rupturii, poate inhiba creșterea și sinteza de colagen a celulelor musculare netede. Citokinele derivate din macrofagele activate, cum ar fi TNFα și IL-1 care se adaugă interferonului γ secretat de celulele T, pot provoca exprimarea unor proteinaze care pot degrada matricea extracelulară din învelișul fibros al plăcii. Astfel, mediatorii inflamației pot atât împiedica sinteza de colagen necesar pentru menținerea și reparația învelișului fibros, cât și iniția degradarea macromoleculelor matricei extracelulare, procese care cresc vulnerabilitatea la ruptură.

În contrast, plăcile cu o matrice extracelulară densă și înveliș fibros relativ gros, fără un miez lipidic substanțial, sunt rezistente la ruptură și puțin probabil vor pro-

voca tromboză. Studiile anatomopatologice au relevat că ruptura plăcii nu de fiecare data se soldează cu evenimente cardiovasculare majore, ruptura cu subsecventa vindecare fiind unul dintre mecanismele de progresare a plăcii de aterom [19].

Grație tratamentului cu statine, plăcile de aterom devin mai stabile: prezintă un grad mai redus de inflamație și au un conținut mai redus de lipide, ceea ce le face mai puțin susceptibile la ruptură prin fisura capsulei fibroase și mai predispuse la eroziune [16]. Ruptura plăcii este cauza a 70% din trombozele coronariene, urmată de eroziune în 25% din cazuri și de nodulii calcificați în 5% din cazuri [17].



Sursa: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, Ediția a 20-a
Drepturi de autor McGraw-Hill Education. Toate drepturile rezervate.

Figura 8.3. Factorii de risc aterosclerotici și modularea inflamației

Factorii de risc selectați din partea de sus provoacă diverse citokine proinflamatorii, inclusiv interleukina-1 (IL-1) și factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-α). Acești mediatori pot accelera aterogeneza prin efecte directe asupra leziunilor și, de asemenea, pot declanșa eliberarea de reactant de fază acută din hepatocite semnalate de interleukina-6, numită „citokină mesageră”. Produ-

sele răspunsului fazei acute includ fibrinogenul şi inhibitorul activator al plasminogenului-1 (PAI-1) care reglează tromboza şi stabilitatea trombilor şi, de asemenea, biomarkeri ai inflamației, cum ar fi proteina C-reactivă (CRP) sau amiloidul A seric (SAA) care, deşi nu sunt cauzali, pot servi ca indicatori clinici utili ai stării inflamatorii. Pot atenua inflamația şi reduce riscul de evenimente aterosclerotice factorii dietetici sau activitatea fizică.

8.4. Metode de diagnosticare a aterosclerozei

Indicele gleznă-braț (IGB) reprezintă un test neinvaziv, rapid și accesibil și un important marker al aterosclerozei generalizate. Acest test este util și pentru a stabili diagnosticul de boală arterială a membrelor inferioare. IGB se calculează ca raportul dintre valoarea tensiunii arteriale maxime sistolice de la nivelul gleznei la cea mai mare valoare a tensiunii arteriale sistolice de la nivelul brațului.

Instrumentele necesare sunt reprezentate de un tensiometru și o sondă Doppler (5-10 MHz). Pentru calcularea tensiunii arteriale sistolice, pacientul se plasează în decubit dorsal, se umflă manjeta tensiometrului, iar ulterior se dezumflă, valoarea tensiunii arteriale sistolice coincide cu momentul reapariției semnalului Doppler. În așa mod se apreciază tensiunea arterială sistolică la arterele tibiale anterioară și posterioară (sau la *dorsalis pedis*) a fiecărui picior și la artera brahială a fiecărui braț.

Valoarea IGB se va interpreta în mod separat pentru fiecare picior dacă scopul este de a pune diagnosticul de boală arterială periferică, iar pentru stratificarea riscului CV se va lua în calcul cea mai mică valoare măsurată la cele două picioare. Valoarea IGB ≤0,90 este corelată cu un risc crescut de deces cardiovascular și total în mediu de două-trei ori mai mare, de asemenea, o valoare IGB>1,40 este corelată cu creșterea riscului cardiovascular, fiind un marker al rigidității arteriale [20].

În caz de diabet zaharat sau boala cronică de rinichi din cauza noncompresibilității vaselor, testul poate oferi un rezultat fals cu un IGB >1,4 în pofida confirmării diagnosticului de boală arterială periferică prin metode imagistice. În asemenea cazuri se va calcula raportul dintre tensiunea arterială sistolică măsurată la haluce și tensiunea arterială sistolică la brațul cu valoare mai înaltă, un raport ≤0,70 este sugestiv pentru diagnosticul de boală arterială a membrelor inferioare [23]. Alte investigații recomandate în așa caz sunt analiza Doppler a undei de puls sau înregistrarea volumului pulsului.

Circa 10-15 % din pacienții cu boala arterelor coronare și 60-70 % din cei cu stenoze carotidiene severe sau cu boala arterelor membrelor inferioare prezintă boală arterială cu localizări multiple. Astfel, ghidurile recomandă a lua în considerare măsurarea indicelui gleznă-braț la pacienții ce urmează a fi supuși revascularizării miocardice prin bypass aortocoronarian și care necesită recoltarea venei safene, sau la pacienții cu boala arterelor coronariene pentru stratificarea riscului [20].

8.5. Imagistica plăcii aterosclerotice

În ultimii ani, s-au făcut progrese mari în tehnicile imagistice care permit vizualizarea și caracterizarea plăcilor ateromatoase, precum și monitorizarea progresiei sau regresiei acestora. Odată ce este depistată ateroscleroza unui singur teritoriu vascular, având în vedere natura difuză a bolii, se poate presupune că sunt afectate și alte teritorii vasculare.

Imagistica convențională a arborelui vascular, folosind ultrasunete, tomografie computerizată (CT), angiografie cu contrast și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), a permis obținerea de informații anatomice și morfologice despre boala vasculară localizată. Noi tehnici în curs de dezvoltare, bazate pe imagistica moleculară, ajută clinicianul să vizualizeze plăcile ateromatoase. Studiul prin RMN cu technețiu, ultrasonografia cu microbule de contrast, tehnici de imagistică optică (fluorescente și bioluminiscente) și tehnici de medicină nucleară (tomografie cu emisie de pozitroni (PET) și CT cu emisie de foton (SPECT) sporesc considerabil capacitatea noastră de a înțelege și de a evalua mecanismele procesului bolii aterosclerotice și de a monitoriza eficacitatea tratamentului. PET nu permite vizualizarea directă a plăcii de aterom, ci pune în evidență prezența celulelor imune prin nivelul de captare a glucozei de către acestea [16].

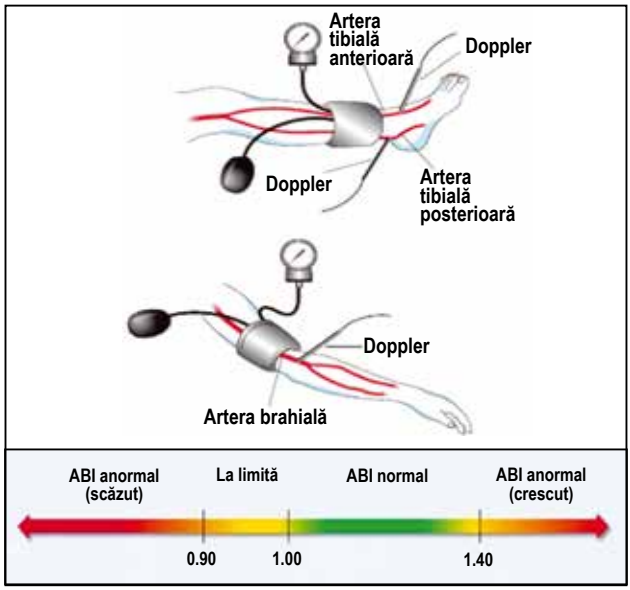


Figura 8.4. Măsurarea indicelui gleznă-braț

Ultrasonografia vasculară este o metodă noninvazivă ce poate fi aplicată în cazul arterelor carotide, intracraniene, aorta abdominală și vasele de la membrele inferioare. Ecografia carotidiană permite estimarea grosimii intimă-medie, propusa ca marker al fazelor incipiente ale aterosclerozei. Prezența plăcii de aterom este definită ca o zona cu valoare a acestui indice >1,5 mm ce protruzionează în lumen, sau ca o îngroșare la nivelul peretelui vascular de >50 % din diametrul peretelui [9].

Scorul de calciu este cea mai simplă aplicare a CT-ului cardiac și nu necesită administrarea de contrast iodat. Prezența calcificării arterei coronare a fost asociată cu o rată crescută a aterosclerozei și a mortalității cardiovasculare. Cal-

ciul coronarian este apoi quantificat, de ex., Scorul Agaston, și clasificat: minim 0-10, ușor 10-100, moderat 100-400 sau sever >400.

Scorul reflectă suprafața totală a depozitelor de calciu și densitatea calciului, nu și extesiunea sau severitatea stenozei, deoarece pacienții de vârstă medie prezintă plăci necalcificate [9]. Un scor zero înseamnă că nu se observă depuneri de calciu la nivelul arterelor coronare și sugerează o șansă scăzută de a dezvolta un infarct miocardic în viitor. Când calciul este prezent, cu cât scorul este mai mare, cu atât este mai mare riscul cardiovascular. Un scor de la 100 la 300 înseamnă depuneri moderate de aterom asociate cu un risc cardiovascular relativ ridicat în următorii trei până la cinci ani. Un scor mai mare de 300 este un semn al riscului cardiovascular foarte mare până la sever. Rezultatul poate fi emis și în percentile, care indică cantitatea de calciu în comparație cu persoanele de aceeași vârstă și gen.

Rezultatul unei scanări a cordului nu ar trebui utilizat ca un singur predictor al sănătății generale și al riscului de boli cardiovasculare, el trebuie combinat cu alte investigații clinico-paraclinice. Utilitatea clinică a scorului de calciu coronarian constă în faptul că facilitează stratificarea riscului la pacienții cu pragul de risc în jurul deciziei de tratament, atunci când această investigație nu poate fi efectuată, o alternativă este detecția plăcilor carotidiene prin ecografie [9].

Angiografia prin tomografie computerizată este o metodă neinvazivă, relativ rapida, ce oferă rezoluție înaltă și posibilitatea reconstrucției 3D. Dezavantajele metodei constau în necesitatea administrării substanței de contrast pe bază de iod, lipsa furnizării datelor funcționale și hemodinamice [20]. Angiografia coronariană prin tomografie computerizată are și o importantă funcție predictivă grație identificării plăcilor vulnerabile prin evidențierea unor caracteristici cum ar fi prezența unui miez lipidic de dimensiuni considerabile. În baza densității pe scară Hounsfield, plăcile se caracterizează astfel: calcificate, pentru densitate >350 HU; placă fibroasă, densitate 131-350 HU; placă fibro-lipidică, densitate 31-130 HU; miezul necrotic, densitate 30-30 HU [21].

Angiografia prin rezonanță magnetică se poate efectua atât cu substanță de contrast (de ex., cu gadoliniu), cât și fără, dar cu o rezoluție inferioară. Avantajele metodei, comparativ cu angio CT, este rezoluția superioară la nivelul țesuturilor moi, faptul că nu necesită utilizarea de substanță de contrast iodată, însă administrarea de gadoliniu are ca posibilă reacție adversă fibroza sistemică nefrogenă.

Dintre dezavantaje pot fi enumerate: contraindicația metodei pentru pacienții cu stimulatoare cardiace și cu defibrilatoare cardiace implantabile (cu excepția celor compatibile cu imagistică prin rezonanță magnetică), artefactele de mișcare frecvente, incapacitatea de a evalua stenturile endovasculare.

Ultrasonografia intravasculară (IVUS) este o metodă invazivă ce permite obținerea imaginii peretelui vascular în secțiune transversală și evaluarea dimensiunii vasului, ariei lumenului, morfologiei plăcii de aterom prin vizualizarea calcificărilor, depunerilor lipidice sau a proliferării neointimei, cât și mecanismele restenozei intrastent. Tunica media poate fi identificată pe imaginile generate prin IVUS ca o zonă hipoecogenă, deoarece celulele netede musculare vasculare nu reflectă ultrasunetul. De asemenea, IVUS este utilă pentru a identifica posibilele complicații survenite în timpul PCI [14]. Unele studii au depistat rezultate clinice mai bune pentru PCI ghidat IVUS, decât pentru PCI ghidat angiografic. [15]

Tomografia în coerență optică (OCT) este o metodă invazivă ce permite obținerea imaginilor de înaltă rezoluție care asigură vizualizarea în detaliu a morfologiei intimei și diferențierea plăcilor fibroase, calcificate și bogate în lipide, trombului alb plachetar de cel roșu-bogat în fibrină, identificarea plăcilor cu înveliș fibros subțire prin măsurarea grosimii acestuia, evidențierea conținutului de macrofage. Pe imaginile obținute prin OCT, peretele vascular apare ca o structură tristratificată: tunica intima și advenția cu semnal bogat separate de media cu semnal slab [17]. Metoda poate fi utilizată și pentru ghidarea PCI sau evaluarea în cazurile de eșec a stentului [15].

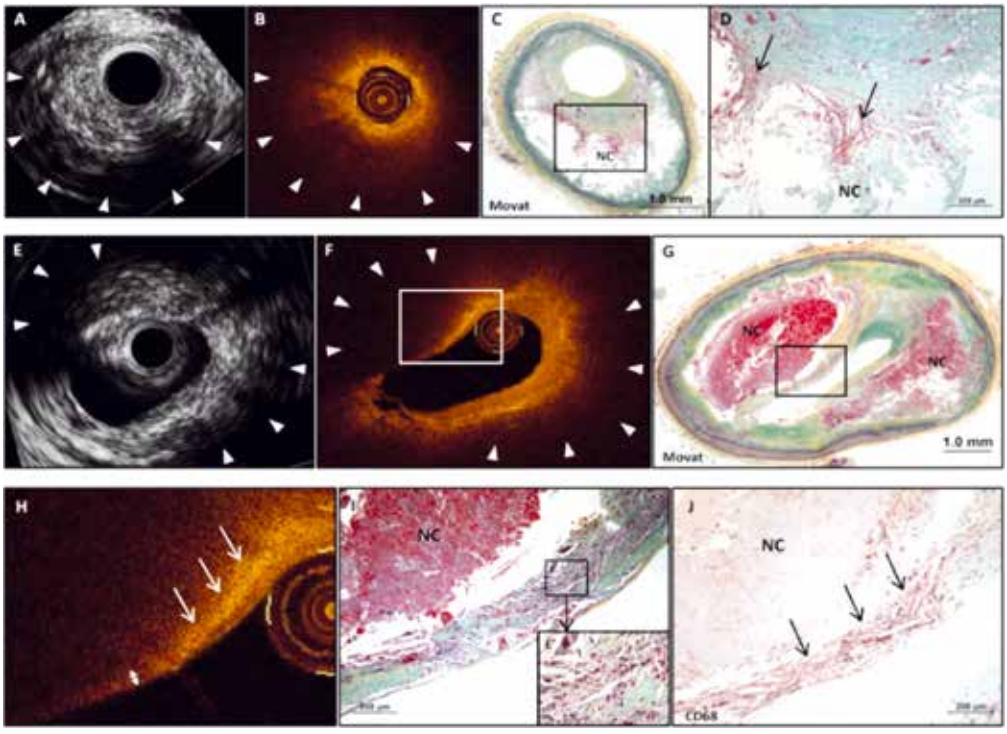


Figura 8.5. Imaginea plăcii aterosclerotice

Caracteristicile plăcilor stabile şi vulnerabile vizualizate prin ecografie intravasculară (IVUS) şi tomografie cu coerenţă optică (OCT). Placa stabilă (A-D) se caracterizează printr-un nucleu lipidic de dimensiuni variabile acoperit cu o capsulă fibroasă groasă. Placa vulnerabilă (E-J) sau fibroateromul cu capsulă fibroasă subţire prezintă de obicei un volum mai mare al miezului necrotic (NC), remodelare pozitivă şi o capsulă fibroasă subţire şi un grad substanţial de inflamaţie. Prin intermediul IVUS se poate vizualiza volumul plăcii, miezul necrotic şi remodelarea pozitivă, în timp ce OCT este cea mai potrivită pentru a identifica plăcile cu capsule fibroase subţiri [21].

Angiografia invazivă permite identificarea leziunilor aterosclerotice pe baza vizualizării stenozelor lumenului arterial obținute prin injectarea de substanță de contrast iodată, de asemenea permite diferențierea stenozelor cauzate de prezența plăcilor de spasmul arterial prin administrarea nitroglicerinei intravascular. Metoda poate fi aplicată atât la nivelul patului coronarian, cât și la nivelul arterelor periferice [16] Volumul de informații obținut prin intermediul metodei este actualmente în ascensiune grație aplicării probelor funcționale.

8.6. Prevenirea și tratamentul aterosclerozei

Prevenirea aterosclerozei reprezintă o provocare pe termen lung pentru toate serviciile specializate în îngrijirea sănătății și pentru politica de sănătate publică. Scopul este ajutarea pacienților să-și optimizeze profilul factorilor de risc cu mult mai înainte ca boala aterosclerotică să înceapă să se manifeste.

Planul de îngrijire trebuie să includă măsuri care să estimeze și să reducă riscul cardiovascular. Medicii trebuie să îndrumeze pacienții în ceea ce privește riscul asupra sănătății în cazul abuzului de tutun și să ofere asistență în ceea ce privește renunțarea la fumat. De asemenea, medicii trebuie să sfătuiască pacienții cu privire la o dietă rațională și la exercițiile fizice necesare menținerii unei greutăți corporale ideale. Obezitatea, mai ales aspectul masculin de acumulare a grăsimii, centripet sau visceral, poate promova o dislipidemie aterogenică caracterizată prin nivele plasmatice crescute ale trigliceridelor, scăderea nivelului HDL și intoleranță la glucoză.

Medicii trebuie să încurajeze pacienții să-și asume responsabilitatea în ceea ce privește factorii de risc ce pot fi influențați. Ghidurile recomandă un aport zilnic de colesterol <300 mg/zi [10]. Răspunsul la aportul de colesterol este unul variabil și în mare parte determinat genetic. Indivizii „hiper-responsivi" prezintă răspuns inhibitor insuficient la un aport majorat de colesterol, adesea în asociere cu un nivel redus al apolipoproteinei E, și nivele crescute ale apolipoproteine C-III. Pentru majoritatea populației un aport de 300-600 mg/zi de colesterol nu induce fluctuații semnificative ale nivelului seric al colesterolului [24].

Cu scopul de a reduce riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică se recomandă limitarea consumului de grăsimi trans și saturate (< 10% din necesarul caloric) și înlocuirea lor prin grăsimi mono- și polinesaturate. Cele mai aterogene particule sunt grăsimile trans, formate în timpul procesării industriale a grăsimilor. Creșterea aportului caloric cu 2 % de acizi grași trans se asociază cu un risc de boală coronariană cu 23 % mai mare [9].

Tabelul 8.2. Factorii de risc în ateroscleroză

Factor	Dovada cauzalității	Modificabil	Observații
Hipercolesterolemia	Certă	Da	
Nivel scăzut de HDL	Certă	Da	Variază invers cu nivelul plasmatic al trigliceridelor
Hipertensiunea	Certă	Da	
Sexul masculin	Certă	Nu	
Diabet zaharat	Certă	Posibil	Eficacitatea controlului strict al glicemiei nesigură
Istoric familial de boală coronariană precoce	Certă	Nu	Debut precoce înainte de 55 ani la rude de gradul I
Nivel înalt al lipoproteinei (a)	Certă	Slab	Distribuție asimetrică (vezi textul)
Fumatul de țigarete	Verosimilă	Da	
Status post – menopauză	Verosimilă	Posibil	Terapia de înlocuire estrogenică în curs de evaluare
Hiperfibrinogenemia	Verosimilă	Posibil	Poate fi scăzută de derivați de acid fibric
Hiperhomocisteinemia	Verosimilă	Da	Unii pacienți răspund la administrarea de folat
Sedentarismul	Verosimilă	Da	
Obezitatea	Verosimilă	Da	
Polimorfismul enzimei de conversie a angiotensinei	Discutabilă	Nu	La homozigoții cu mutații prin deleție se asociază infarctul miocardic

Ca parte a unei strategii largi pentru limitarea aterosclerozei, trebuie controlată hipertensiunea arterială, dacă este necesar prin terapie medicamentoasă. Majoritatea pacienților cu diabet zaharat decedează din cauza aterosclerozei și a complicațiilor ei. Având în vedere dovada faptului că un control strict al unui nivel normal al glicemiei influențează favorabil dezvoltarea complicațiilor microvasculare în diabet, apare justificată atenția specială acordată controlului nivelului glicemiei pentru toți acești pacienți.

Tabelul 8.3. Tratamentul farmacologic sau prevenirea aterosclerozei (exemplificări ale substratului evidențiat)

Tratamentul farmacologic sau prevenirea aterosclerozei - exemplificări ale substratului evidențiat

Factor de risc	Tratament	Argumente pentru eficacitatea/limitarea terapiei
Nivel crescut de LDL	Statine	Previne evenimentele coronariene, AVC, scade mortalitatea în populațiile selectate
Nivel crescut de Lp (a)	Acid nicotinic	Poate crește mortalitatea noncardiacă
Nivel plasmatic crescut de trigliceride	Derivați de acid fibric	Poate crește mortalitatea noncardiacă
Nivel scăzut de HDL	Acid nicotinic	Eficace, dar nedovedit că ar scădea morbiditatea / mortalitatea
Hipertensiunea	Diuretice tiazidice	Meta-analize indică scăderea evenimentelor coronariene
Hiperglicemia	Insulină	Dovedit că reduce complicațiile microvasculare ale diabetului; nedovedit încă să limiteze boala macrovasculară
Hiperhomocisteinemia	Acid folic	Scade nivelul homocisteinei la unii indivizi; nu s-a semnalat influențarea aterosclerozei sau a manifestărilor sale
Nivel crescut de fibrinogen	Derivați de acid fibric	Pot crește mortalitatea noncardiacă

Scăderea nivelurilor lipidelor

Ghidurile actuale recomandă controlul nivelului colesterolului la toți pacienții adulți. De asemenea, este recomandată obținerea unui profil lipidic sub dietă (incluzând colesterolul total, trigliceridele, LDL-colesterol și HDL-colesterol) la toți pacienții cu boală vasculară cunoscută precum și la cei cu mai mulți factori de risc sau cu nivel ridicat al colesterolului total. **Un nivel „normal" al colesterolului total nu va fi luat ca motiv de liniștire la un individ la care nivelul HDL colesterol este sub 40 mg/dl sau care prezintă alți factori de risc pentru boala coronariană.** Mulți pacienți cu ateroscleroză constituită intră în această categorie. Aceștia trebuie în mod special încurajați să adopte un mod de viață rațional, care să includă controlul dietei, exerciții fizice, cu scopul de a crește nivelele de HDL-colesterol, măsurile non-farmacologice fiind mult mai eficiente decât cele farmacologice în acest sens [9].

La toți pacienții cu nivelul HDL-colesterolului sub 40 mg/dl, medicul va trebui să cântărească atent administrarea oricărui medicament care are ca efect secundar potențial scăderea nivelului de HDL-colesterol. În particular, diureticele tiazidice și beta-blocanții pot afecta negativ profilul lipidic. Ambele clase de medicamente pot crește trigliceridele și scădea HDL-colesterolul, un aspect care trebuie avut în vedere la selecționarea lor pentru administrarea pe termen lung sau cu scopul de prevenție primară la pacienții care au hipertensiune, dar nu au încă ateroscleroză manifestă. Totuși, această precauție în ceea ce privește beta-blocanții nu trebuie să descurajeze medicul în a-i folosi în cazuri corect selectate, de exemplu, după un infarct acut de miocard. Multiple studii clinice bine concepute au stabilit eficacitatea acestor agenți în prevenirea mortalității cardi-

ace după infarctul miocardic. Înainte de a începe tratamentul hipolipemiant ar trebui excluse cauzele secundare cum ar fi hipotiroidismul, sindromul Cushing, boli renale și hepatice, abuzul de alcool etc. [9]

Rolul terapiei medicamentoase în reducerea manifestărilor aterosclerozei la pacienții asimptomatici este incomplet definit. La pacienții asimptomatici heterozigoți cu hipercolesterolemie familială, folosirea medicamentelor care scad nivelul LDL reduce ateroscleroza atât la bărbați, cât și la femei. Un studiu efectuat în Scoția de Vest a stabilit recent că folosirea Pravastatinei, un inhibitor de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), pentru a scădea nivelul lipidelor, a redus evenimentele cardiace și mortalitatea la un lot de pacienți care nu au avut infarct miocardic, dar care prezentau niveluri ale colesterolului peste 250 mg/dl și niveluri crescute de LDL.

Informațiile recente evidențiază beneficiul terapiei medicamentoase la pacienții cu hipercolesterolemie și cu boală coronariană constituită. Studiul Scandinav de Supraviețuire cu Simvastatină (*Scandinavian Simvastatin Survival Study)* a arătat o scădere a mortalității totale și a infarctelor miocardice, a mortalității din cauză cardiovasculară și a procedurilor de revascularizație chirurgicală sau prin angioplastie la pacienții cu infarct miocardic în antecedente tratați cu Simvastatină, un inhibitor de HMG-CoA. Incidența accidentelor cerebro-vasculare de asemenea a scăzut în această cohortă tratată cu Simvastatină.

Metaanaliza trialurilor controlate clinic cu Pravastatină a arătat o scădere a mortalității generale și a evenimentelor cardiovasculare. Chiar și la pacienții cu infarct miocardic în antecedente și cu niveluri „medii" de colesterol, care au primit inhibitor de HMG-CoA, s-a atestat o reducere a evenimentelor coronariene recurente, de exemplu, într-un trial recent cu tema Colesterolul și Episoadele Recurente (CARE). Astfel, scăderea efectivă a nivelurilor de LDL prin tratament cu inhibitor de HMG-CoA reductază reduce morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea totală la pacienții cu boală coronariană. Unele studii au elucidat o incidență redusă a litiazei biliare care tot s-ar datora reducerii sintezei colesterolului în cazul administrării de statine [18].

Terapia hipolipemiantă nu produce regresiuni marcate asupra leziunilor coronariene obstructive. Studiile de scădere a lipidemiei, monitorizate angiografic, au arătat în cel mai bun caz reduceri modeste ale stenozelor arterelor coronare pe durata studiului, chiar dacă toate studiile au arătat o scădere remarcabilă a evenimentelor coronariene. Aceste beneficii pot în schimb proveni din stabilizarea leziunilor aterosclerotice. De exemplu, îmbunătățirea balanței colesterolului prin reducerea nivelurilor lipidice poate duce la o scădere netă a lipidelor din leziunile aterosclerotice cu reducerea consecințelor proinflamatorii ale supraîncărcării lipidice discutate mai sus.

Efectul benefic asupra evenimentelor cardiovasculare a scăderii LDL-ului produsă de tratamentul cu inhibitorii de HMG-CoA reductaza apare de la șase luni până la doi ani de tratament. Aceste observații sugerează că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot acționa pe arterele afectate prin două sau mai multe mecanisme. Efectul mai rapid de răspuns vasomotor endotelial-dependent, ce implică o creștere a producției vasculare de oxid nitric prin stimularea expresiei sintazei endoteliale a oxidului nitric (eNOS) [18] sau o scădere a anionului superoxid, o moleculă care inactivează oxidul nitric, de către leucocitele lezionale sau celulele vasculare.

Statinele stimulează și mobilizarea progenitorilor endoteliali [18]. Acest efect asupra endoteliului sau asupra celulelor periluminale urmează aceeași dinamică în timp ca și reducerea nivelurilor plasmatice de LDL-colesterol (săptămâni-luni). Reducerea evenimentelor cardiovasculare necesită îndepărtarea lipidelor și scăderea activării celulelor spumoase din straturile profunde ale leziunii, procese care pot necesita mai multe luni, justificând probabil începutul mai lent al efectului stabilizant al tratamentului cu inhibitori de HMG-CoA reductază.

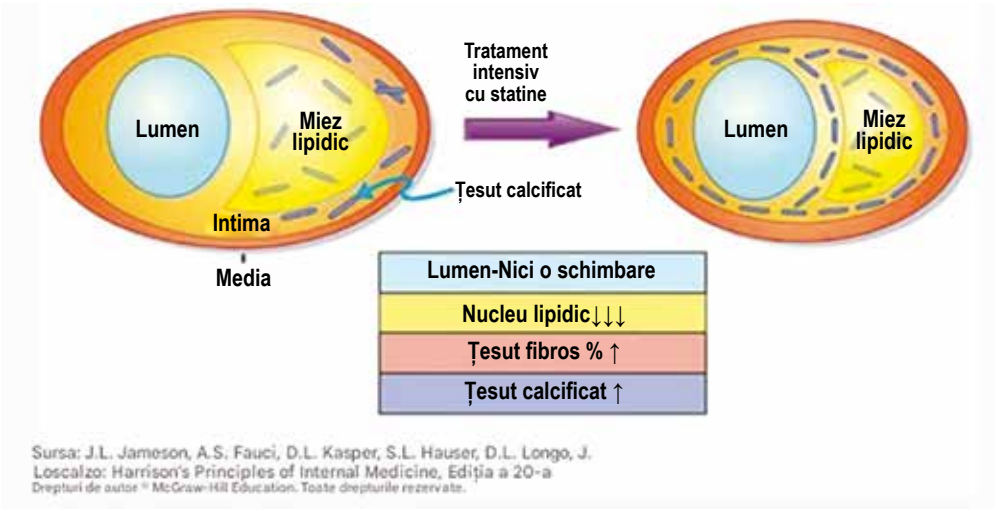

Tratament intensiv cu statine
Lumen
Miez lipidic
Intima
Media
Țesut calcificat
Lumen
Miez lipidic
Lumen-Nici o schimbare
Nucleu lipidic↓↓↓
Țesut fibros % ↑
Țesut calcificat ↑
Sursa: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, Ediția a 20-a
Drepturi de autor © McGraw-Hill Education. Toate drepturile rezervate.

Figura 8.6. Efectele terapiei hipolipidemiante asupra ateromului coronarian.
NOTĂ! Această figură ilustrează cum se modifică placa aterosclerotică: lumenul se modifică puțin, miezul lipidic devine mai mic, partea calcificată crește precum și proporția plăcii compuse din țesut fibros

Tratamentele aflate în curs de evaluare includ suplimente cu vitamine antioxidante ca și tratamentul substitutiv cu estrogeni la femeile în postmenopauză. Studiile observaționale, micile trialuri clinice cu privire la biologia aterosclerozei sugerează că astfel de terapii s-ar putea dovedi benefice.

Tabelul 8.4. Agenți hipolipemianți

Grup de preparate	Exemple	Efectele asupra profilului lipidic	Reacții adverse
Inhibitorii de HMG-CoA reductaza (statinele)	Atorvastatină, Simvastatină, Iovastatină, Pravastatină, Rosuvastatină	↓LDL, ↓Trigliceridele	↑enzimele hepatice, miozită, potențiază efectul warfarinei
Inhibitorii absorbției colesterolului	Ezetimibe	↓LDL	Diaree, durere abdominală, poate cauza angioedem
Niacina	Niaspan	↑HDL, ↓LDL	Parestezie, prurit, eritem cutanat, efecte adverse gastro-intestinale, ↑enzimele hepatice
Sechestranți ai acizilor biliari	Cholestyramine, Colestipol, Colesevelam	↓LDL	Efecte adverse gastro-intestinale, constipație, ↑enzimele hepatice, mialgie, scade absorbția intestinală a altor preparate
Stimulatori ai lipoprotein lipazei (Fibrații)	Gemfibrizil	↓Trigliceridele, ↑HDL	Efecte adverse gastro-intestinale, colelitiază, miozită, pancreatită, ↑enzimele hepatice
Inhibitori PCSK9	Evolocumab, Arilocumab	↓↓LDL	Edem în locul injectării, eritem, dureri musculare

Terapia antitrombotică

Studiile recente au demonstrat că administrarea antiplachetarelor cu scop de prevenție primară nu prezintă beneficii semnificative, în schimb comportă creșterea riscului de sângerare, în special la vârstnici. O doză redusă de aspirină poate fi luată în considerare pentru prevenție primară în cazul pacienților cu diabet zaharat și cu risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, în absența unor contraindicații clare (clasa IIB, nivel A) [9]. Pentru prevenția secundară a bolii cardiovasculare aterosclerotice este recomandată aspirina în doză de 75-100 mg/zi. Asocierea unui al doilea medicament antitrombotic (un inhibitor P2Y12 sau Rivaroxaban 2,5 mg de 2 ori pe zi (așa-numita doză vasculară) poate fi luat în considerare pentru prevenția secundară în cazul pacienților cu risc ischemic înalt și cu risc hemoragic mic [9].

Conform ghidului ESC din 2017, terapia antiplachetară reprezentată de aspirină în doză mică pe toată durata vieții este indicată la toți pacienții cu stenoză a arterei carotide, indiferent de simptomele clinice și de revascularizare. Alternativa în caz de intoleranță la aspirină este Clopidogrelul (75 mg) [20]. În cazul bolii arteriale a membrelor inferioare, monoterapia antiplachetară (medicamentul de elecție – Clopidogrelul) este indicată doar la pacienții simptomatici sau la cei supuși revascularizării [20].

Studiul clinic COMPASS a stabilit că în rândul pacienților cu boala arterelor coronare și cu boala arterelor membrelor inferioare, administrarea de Rivaroxaban 2,5 mg de 2 ori pe zi în asociere cu Aspirină 100 mg a indus o reducere mai semnificativă a decesului cardiovascular, a AVC, a infarctului miocardic, comparativ cu monoterapia cu Aspirină. Efectul benefic al Rivaroxabanului pentru prevenirea complicațiilor aterotrombotice rezultă din efectul inhibitor asupra factorului Xa care participă la conversiunea protrombinei în trombină – un puternic activator trombocitar prin cuplarea cu receptorii activați de proteaze de pe membrana lor [22]. Conform ghidurilor actuale, această combinație poate fi luată în considerare pentru pacienții cu diabet zaharat și boala arterială a membrelor inferioare simptomatică [9].

Terapia cu estrogeni

Terapia cu estrogeni ilustrează unele situații complexe întâlnite în formularea strategiilor terapeutice. La bărbați, tratamentul cu doze crescute de estrogeni duce la creșterea mortalității, probabil din cauza creșterii riscului tromboembolic. La femeile în postmenopauză, administrarea estrogenilor sau combinațiile cu progesteron pot îmbunătăți variabilele biochimice asociate cu riscul de boală coronariană (scăzând nivelurile de LDL, crescând HDL și scăzând nivelul fibrinogenului).

Studiile observaționale la femei arată de asemenea că terapia de substituție cu estrogeni are un efect benefic asupra evenimentelor cardiovasculare. Totuși, substituția estrogenică necontrabalansată (de ex., fără terapie simultană cu progesteron) exacerbează atipiile endometriale și modificările adenomatoase. Echilibrul între posibila creștere a riscului de cancer mamar sau uterin și beneficiul cardiovascular al acestui tratament rămâne nesigur. Varietatea dozelor de estrogeni și formele de dozare, ca și includerea coterapiei cu progesteron, complică proiectarea studiilor clinice controlate destinate monitorizării evenimentelor cardiovasculare. Totuși, astfel de studii sunt în curs de desfășurare și rezultatele lor ar trebui să ușureze stabilirea unei strategii în acest domeniu.

Între timp, medicul practician trebuie să decidă dacă se recomande terapia de substituție estrogenică pe baza evaluării echilibrului risc-beneficiu pentru fiecare pacient în funcție de profilul factorilor de risc coronarian, de cancer mamar și în funcție de preferințele personale. Ghidul ESC 2021, pentru patologia cardiovasculară după menopauză, bolile asociate sarcinii și afecțiunile ginecologice, nu recomandă terapia de substituție hormonală în cazul femeilor cu risc cardiovascular înalt sau care deja au suportat un eveniment cardiovascular [11].

Modularea inflamației

Conștientizarea rolului inflamației în patogenia aterosclerozei a stimulat interesul pentru elaborarea tacticilor de tratament ce țintesc această verigă pato-

genetică. Astfel, în cadrul studiului CANTOS s-a reușit diminuarea ratei evenimentelor cardiovasculare adverse prin administrarea de Canakinumab – anticorp monoclonal anti IL-1β, independent de terapia hipolipemiantă, însă lotul de control a prezentat o incidență mai înaltă de infecții letale [8].

Cele mai convingătoare dovezi au fost prezentate pentru colchicină care, conform Ghidului ESC 2021 de prevenție a bolilor cardiovasculare, în doza de 0,5 mg în zi poate fi luată în considerare în prevenția secundară a patologiei cardiovasculare, mai ales în situația în care ceilalți factori de risc sunt insuficient controlați sau dacă apar evenimente cardiovasculare recurente în pofida terapiei optime (clasa IIB).

Bibliografie

1. Braunwald's Heart disease 11th : The vascular biology of atherosclerosis: 859-875, 2018.
2. Harrison's Internal Medicine 14th. Atherosclerosis : 1484-1492, 1999.
3. Harrison's Principle of internal medicine 20th: 1686-1688, 1850-1852, 2018.
4. Textbook of Interventional Cardiology 7th. Lipid Lowering in Coronary Artery Disease: 183-202, 2016.
5. FIRST AID FOR THE USMLE STEP 2.CK 10th : 40, 2019.
6. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care 2 edn. Atheroscerosis and thrombosis: 347-355, 2015.
7. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care 3 edn. Chapter 36: Atherosclerosis and thrombosis, 2021
8. Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. EuroIntervention. 2024 Jan 1;20(1):32-44. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00606. PMID: 38165117; PMCID: PMC10756224.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: Eur Heart J. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458. PMID: 34458905.
10. Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021; 7(4):324-333. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa077
11. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinoudaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. Eur Heart J. 2021 Mar 7;42(10):967-984. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044. Erratum in: Eur Heart J. 2022 Jul 1;43(25):2372. doi: 10.1093/eurheartj/ehac123. PMID: 33495787; PMCID: PMC7947184.

12. Ding N, Sang Y, Chen J, Ballew SH, Kalbaugh CA, Salameh MJ, Blaha MJ, Allison M, Heiss G, Selvin E, Coresh J, Matsushita K. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 30;74(4):498-507. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.049. PMID: 31345423; PMCID: PMC6662625.
13. Hahad, O., Kuntic, M., Kuntic, I. et al. Tobacco smoking and vascular biology and function: evidence from human studies. Pflugers Arch – Eur J Physiol 475, 797–805 (2023). https://doi.org/10.1007/s00424-023-02805-z
14. Shlofmitz E, Kerndt CC, Parekh A, et al. Intravascular Ultrasound. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537019/
15. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394. Erratum in: Eur Heart J. 2019 Oct 1;40(37):3096. doi: 10.1093/eurheartj/ehz507. PMID: 30165437.
16. Libby, P., Buring, J.E., Badimon, L. et al. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers 5, 56 (2019). https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z
17. Araki M, Park SJ, Dauerman HL, Uemura S, Kim JS, Di Mario C, Johnson TW, Guagliumi G, Kastrati A, Joner M, Holm NR, Alfonso F, Wijns W, Adriaenssens T, Nef H, Rioufol G, Amabile N, Souteyrand G, Meneveau N, Gerbaud E, Opolski MP, Gonzalo N, Tearney GJ, Bouma B, Aguirre AD, Mintz GS, Stone GW, Bourantas CV, Räber L, Gili S, Mizuno K, Kimura S, Shinke T, Hong MK, Jang Y, Cho JM, Yan BP, Porto I, Niccoli G, Montone RA, Thondapu V, Papafaklis MI, Michalis LK, Reynolds H, Saw J, Libby P, Weisz G, Iannaccone M, Gori T, Toutouzas K, Yonetsu T, Minami Y, Takano M, Raffel OC, Kurihara O, Soeda T, Sugiyama T, Kim HO, Lee T, Higuma T, Nakajima A, Yamamoto E, Bryniarski KL, Di Vito L, Vergallo R, Fracassi F, Russo M, Seegers LM, McNulty I, Park S, Feldman M, Escaned J, Prati F, Arbustini E, Pinto FJ, Waksman R, Garcia-Garcia HM, Maehara A, Ali Z, Finn AV, Virmani R, Kini AS, Daemen J, Kume T, Hibi K, Tanaka A, Akasaka T, Kubo T, Yasuda S, Croce K, Granada JF, Lerman A, Prasad A, Regar E, Saito Y, Sankardas MA, Subban V, Weissman NJ, Chen Y, Yu B, Nicholls SJ, Barlis P, West NEJ, Arbab-Zadeh A, Ye JC, Dijkstra J, Lee H, Narula J, Crea F, Nakamura S, Kakuta T, Fujimoto J, Fuster V, Jang IK. Optical coherence tomography in coronary atherosclerosis assessment and intervention. Nat Rev Cardiol. 2022 Oct;19(10):684-703. doi: 10.1038/s41569-022-00687-9. Epub 2022 Apr 21. Erratum in: Nat Rev Cardiol. 2024 May;21(5):348. doi: 10.1038/s41569-023-00982-z. PMID: 35449407; PMCID: PMC9982688.
18. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017 Jan 6;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: Circ Res. 2018 Sep 28;123(8):e20. doi: 10.1161/RES.0000000000000228. PMID: 28057795; PMCID: PMC5467317.
19. Gaba, P., Gersh, B.J., Muller, J. et al. Evolving concepts of the vulnerable atherosclerotic plaque and the vulnerable patient: implications for patient care and future research. Nat Rev Cardiol 20, 181–196 (2023). https://doi.org/10.1038/s41569-022-00769-8
20. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid

and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095

21. Shaw LJ, Blankstein R, Bax JJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography / North American Society of Cardiovascular Imaging – Expert Consensus Document on Coronary CT Imaging of Atherosclerotic Plaque. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2021; 15(2):93-109. doi:10.1016/j.jcct.2020.11.002
22. De Luca L. Low-dose rivaroxaban: can cardiovascular events be reduced?. Eur Heart J Suppl. 2023;25(Suppl C):C20-C26. Published 2023 Apr 26. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad034
23. Gornik, Heather & Aronow, Herbert & Goodney, Philip & Arya, Shipra & Brewster, Luke & Byrd, Lori & Chandra, Venita & Drachman, Douglas & Eaves, Jennifer & Ehrman, Jonathan & Evans, John & Getchius, Thomas & Gutiérrez, J. & Hawkins, Beau & Hess, Connie & Ho, Karen & Jones, W. & Kim, Esther & Kinlay, Scott & Wilkins, Luke. (2024). 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 83. 10.1016/j.jacc.2024.02.013.
24. Riccardi G, Giosuè A, Calabrese I, Vaccaro O. Dietary recommendations for prevention of atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2022;118(5):1188-1204. doi:10.1093/cvr/cvab173

Capitolul 9. BOALA ARTERELOR CORONARE. SINDROAME CORONARIENE CRONICE

Snejana Vetrilă, Marcel Abraș, Andrei Grib, Romeo Grăjdieru, Valeriu Revenco

9.1. Definiție, epidemiologie, etiologie

Boala arterelor coronare (BAC) este un proces patologic caracterizat prin acumularea plăcii aterosclerotice în arterele epicardice, obstructivă sau non-obstructivă. Boala poate avea perioade lungi, stabile, dar poate deveni instabilă în orice moment, de obicei din cauza unui eveniment aterotrombotic acut cauzat de ruptura sau eroziunea plăcii. Cu toate acestea, boala este cronică, cel mai adesea progresivă și, prin urmare, gravă, chiar și în perioadele clinic aparent tăcute.

Natura dinamică a BAC are ca rezultat diverse prezentări clinice, care pot fi clasificate ca sindroame coronariene acute (SCA) și cronice (SCC). Ghidurile ESC (Societatea Europeană de Cardiologie) din 2019 au introdus termenul de sindroame coronariene cronice (SCC) pentru a descrie manifestările clinice ale bolii coronariene în perioadele stabile, în special cele premergătoare sau următoare unui sindrom coronarian acut (SCA).

Definiție. Pe baza conceptelor fiziopatologice extinse, ghidul ESC din anul 2024 a introdus o nouă definiție a SCC: o serie de prezentări clinice sau sindroame care apar din cauza modificărilor structurale și/sau funcționale legate de bolile cronice ale arterelor coronare și/sau ale microcirculației. Aceste modificări pot induce discordanță tranzitorie, reversibilă în cererea miocardică versus aprovizionarea cu sânge, care duce la hipoperfuzie (ischemie), de obicei (dar nu întotdeauna) provocată de efort, emoție sau alt stres și se pot manifesta sub formă de durere (angină pectorală), disconfort toracic sau dispnee, sau asimptomatic.

Epidemiologie. SCC reprezintă una dintre cauzele principale ale morbidității cronice și ale mortalității pe glob. Conform datelor Societății Europene de Cardiologie, prevalența BAC crește cu vârsta, pentru ambele sexe de la 4-7 % la bărbați cu vârsta de 45-64 de ani până la 12-14 % la bărbați cu vârste cuprinse între 65-84 de ani, la femei – de la 5-7 % la vârsta de 45-64 de ani până la 10-12% la vârste cuprinse între 65-84 de ani. În majoritatea țărilor europene, 20 000 – 40 000/ 1 milion/ populație suferă de SCC.

Etiologie. Cea mai importantă și frecventă cauză a ischemiei miocardice este ateroscleroza arterelor coronare epicardice, ce cauzează stenozarea arterelor coronariene. Entitatea morfologică a acestui proces sunt plăcile de aterom, care pot fi stabile și instabile. Cauze mai rare ale ischemiei miocardice sunt: emboliile coronariene, disecția de aortă ascendentă sau de arteră coronară, arteritele coronariene, traumatismele cardiace penetrante sau nepenetrante, dar și anomaliile congeni-

tale ale arterelor coronare. Rareori, artera are o porțiune cu traiect intramuscular (punte musculară), și ischemia miocardică poate fi provocată de comprimarea acesteia de către un fascicul muscular.

Angina microvasculară este indusă de disfuncția microcirculației coronariene, adică a vaselor de calibru mic, sub 0,4 mm, care nu se vizualizează la evaluarea coronarografică. Determinanții consumului de oxigen din miocard sunt frecvența cardiacă, presiunea sistolică și contractilitatea miocardică.

Ischemia miocardică poate fi declanșată sau precipitată de anumiți factori precum efortul fizic, emoții, stres psihic, febră, frisoane, tireotoxicoză, tahicardie de orice cauză, hipoglicemia etc.

De reținut! Ghidul ESC din 2024 a furnizat o definiție mai cuprinzătoare a SCC, care cuprinde toate afecțiunile clinice caracterizate prin dezechilibre tranzitorii, reversibile, între cererea miocardică de oxigen și aportul de sânge, ceea ce duce la ischemie miocardică.

9.2. Patogenia și clasificarea sindroamelor coronariene cronice

Ischemia miocardică apare ca urmare a unui dezechilibru între necesitatea și aportul de oxigen la nivelul mușchiului cardiac. Prezentările clinice ale SCC sunt asociate cu diferite mecanisme: obstrucția prin placă ateromatoasă a arterelor epicardiale, spasm local sau difuz al arterelor normale sau ateromatoase, disfuncție microvasculară și disfuncție ventriculară stângă cauzată de necroză miocardică acută precedentă sau/și hibernare. Aceste mecanisme pot acționa independent sau în combinație.

Placa aterosclerotică stabilă, cu conținut lipidic și acoperită cu o capsulă fibroasă densă, numită „necomplicată", reprezintă substratul sindroamelor coronariene cronice, iar placa instabilă este o placă „complicată", iar vulnerabilitatea ei este determinată de capsula fibroasă subțire cu depozite abundente de lipide și activitate inflamatorie intensă în interiorul ei. Celulele secretoare de metaloproteaze degradează matricea țesutului de colagen al capsulei, favorizând astfel ruperea acesteia. Aceste plăci pot degrada spre fisurare, ulcerație, tromboză, hemoragie subintimală sau spasm, reprezentând substratul sindroamelor coronariene acute. Vasoconstricția coronariană tranzitorie (stenoza dinamică) complementează stenoza fixă, cauzată de prezența plăcii aterosclerotice, ceea ce determină o reducere suplimentară a fluxului sangvin coronarian.

În noul Ghid ESC din 2024, conceptele fiziopatologice ale sindroamelor coronariene cronice au evoluat, iar înțelegerea lor trece de la un model simplu la unul mai complex și dinamic. Conceptele mai vechi considerau o stenoză aterosclerotică fixă, focală, limitatoare de flux a unei artere coronare mari sau medii ca o condiție „sine qua non" pentru ischemia miocardică inductibilă și durerea toracică ischemică (angina pectorală). Conceptele actuale s-au extins pentru a

include anomalii structurale și funcționale în ambele compartimente macro și microvasculare ale arborelui coronarian care pot duce la ischemie miocardică tranzitorie.

La nivel macrovascular, nu numai stenozele fixe, limitatoare de flux, ci și leziunile aterosclerotice difuze, fără îngustarea luminală identificabilă, pot provoca ischemie în condiții de stres; anomalii structurale, cum ar fi puntea miocardică și anomalii arteriale congenitale sau vasospasmul epicardic dinamic pot fi responsabile pentru ischemie tranzitorie.

La nivel microvascular, disfuncția microvasculară coronariană (DMC) este din ce în ce mai recunoscută ca un factor predominant care caracterizează întregul spectru al SCC; anomaliile microcirculatorii funcționale și structurale pot provoca angină și ischemie chiar și la pacienții cu boală nonobstructivă a arterelor coronariene mari sau medii [angină cu artere coronare nonobstructive (ANOCA); ischemie cu artere coronare nonobstructive (INOCA)].

Așadar, afecțiunile sistemice sau extracoronare, cum ar fi anemia, tahicardia, modificările tensiunii arteriale (TA), hipertrofia miocardică și fibroza, pot contribui la patofiziologia complexă a ischemiei nonacute a miocardului.

Angina pectorală este rezultatul unui șir continuu de evenimente derulate în câteva secunde, numită cascada ischemică, declanșată de ischemia miocardică tranzitorie arterială: 1) Creșterea concentrației de ionilor de H^+ și de K^+ în sângele venos care drenează teritoriul ischemic; 2) apariția semnelor de disfuncție ventriculară diastolică și ulterior sistolică cu abnormalități ale mișcării peretelui regional; 3) apariția modificărilor de undă T și denivelarea segmentului ST pe ECG; 4) durere cardiacă ischemică (angină). Apariția durerii anginoase este secundară eliberării de metaboliți ischemici, cum sunt adenozina, bradikinina, ionii de hidrogen, ce irită terminațiile nervilor senzitivi cardiaci. La reluarea fluxului sangvin normal, evenimentele se remit în sensul invers al apariției lor.

Ischemia miocardică din angina vasospastică este consecință spasmului arterelor coronare epicardice, care poate apărea pe vase cu sau fără stenoze semnificative. Factorii mai frecvent implicați sunt disfuncția endotelială, răspunsul anormal al sistemului nervos vegetativ, inflamația și stresul oxidativ.

Factorii de risc care predispun la dezvoltarea aterosclerozei coronariene epicardice promovează, de asemenea, disfuncția endotelială și vasomoțiunea anormală în întregul arbore coronarian, inclusiv în arteriolele care reglează fluxul și rezistența coronariană, și afectează negativ capilarele miocardice, conducând spre rarefierea lor. Consecințele potențiale includ o lipsă de vasodilatație mediată de flux în arterele conductoare epicardice și vasoconstricția macro- și microcirculatoare. De remarcat, diferite mecanisme de ischemie pot acționa concomitent.

De reținut! Actualele ghiduri ESC reevaluează fiziopatologia SCC, incluzând atât anomaliile structurale, cât și cele funcționale. Tulburările vasomotorii coronariene și disfuncția microvasculară coronariană au apărut ca factori semnificativi care contribuie la SCC, reprezentând 41% și, respectiv, 40% din BAC non-obstructivă.

Clasificarea după scenariile clinice cel mai frecvent întâlnite la pacienții cu SCC suspectată sau stabilă include:

În noul ghid din 2024, CCS include:

I. Pacientul simptomatic cu angină reproductibilă indusă de stres sau cu ischemie cu BAC obstructivă epicardică.

II. Pacientul cu angină pectorală sau cu ischemie cauzată de anomalii vasomotorii epicardice sau cu modificări microvasculare funcționale/structurale în absența BAC obstructivă epicardică (ANOCA/INOCA).

III. Pacientul non-acut post-SCA sau după o revascularizare.

IV. Pacientul non-acut cu insuficiență cardiacă (IC) de origine ischemică sau cardiometabolică.

V. Persoanele asimptomatice la care BAC epicardică este detectată în timpul unui test imagistic pentru perfecționarea evaluării riscului cardiovascular, a screening-ului în scopuri personale sau profesionale sau ca o constatare incidentală pentru o altă indicație.

Toate aceste scenarii sunt clasificate ca SCC, dar implică riscuri diferite pentru evenimente cardiovasculare viitoare (de ex., moarte sau infarct miocardic), iar riscul se poate schimba în timp. Dezvoltarea unui SCA poate destabiliza în mod acut fiecare dintre aceste scenarii clinice. Riscul poate crește ca urmare a factorilor de risc cardiovascular insuficient controlați, a modificărilor suboptime ale stilului de viață și/sau a terapiei medicale sau a revascularizării nereușite. Alternativ, riscul poate scădea ca o consecință a prevenției secundare adecvate și a revascularizării cu succes.

Pentru stratificarea pacienților după gradul de risc, sunt recomandate scale precum riscul bolnavului cu sindrom coronarian cronic, care reprezintă riscul pentru deces CV estimat la un an și riscul cardiovascular global care este riscul maladiilor cardiovasculare fatale pe o perioadă de zece ani, conform vârstei, genului, tensiunii arteriale sistolice, colesterolului total și a statutului de fumător/nefumător.

Clasificarea Societății Canadiene de Boli Cardiovasculare este încă utilizată pe scară largă ca sistem de clasificare a anginei, pentru a cuantifica pragul la care apar simptome în raport cu activitățile fizice. Deși subiectivă, este practică și cu valoare dovedită în determinarea probabilității de BC obstructivă (Tabelul 9.1). Studii mai vechi au raportat că majoritatea pacienților suspectați de BC se prezintă cu dureri atipice sau cu durere toracică non-anginoasă, și doar 10-15 % manifestă durere tipică.

Tabelul 9.1. Clasificarea SCC propusă de Societatea Canadiană de Cardiologie

Clasa	Simptomatologia
Clasa I	Activitățile zilnice obișnuite nu produc angina Angină doar la efort mare sau rapid, sau prelungit
Clasa II	Limitarea ușoară la activitățile zilnice obișnuite Angină la mers sau urcatul rapid al scărilor, postprandial, la temperaturi scăzute, la stres emoțional sau în primele ore după trezire
Clasa III	Limitare marcată a activităților zilnice obișnuite Angină la urcatul a două etaje*
Clasa IV	Incapacitatea de a efectua orice activitate zilnică* sau angină de repaus

*Echivalentul a 100-200 m.

9.3. Manifestările clinice în sindroame coronariene cronice

Sindroamele coronariene cronice (SCC) se caracterizează prin durere tranzitorie și/sau disconfort toracic, de obicei retrosternal sau în zonele adiacente, apărută tipic la efort sau la stres emoțional, dar poate apărea și spontan, care se ameliorează până la 10 min. de repaus sau la administrarea de nitroglicerină.

Durerea toracică, denumită angină pectorală, întrunește patru caracteristici: localizare, caracter, relația cu efortul, factorii agravanți sau de ameliorare.

Criteriile de definire a anginei pectorale sunt:

- *localizarea*: cel mai frecvent este retrosternală, cu iradiere în ambele brațe, mai des în umărul și în brațul stâng, în gât și în mandibulă, alteori apare în epigastru, mai rar la nivelul toracelui posterior;
- *caracterul*: de apăsare profundă sau de constricție pe o suprafață mare, de intensitate diferită, de la ușoară până la durere intensă;
- *factorii declanșatori*: efort fizic, emoții, frig postprandial;
- *durata*: sub 20 min., durerea anginoasă încetează, de obicei, după 1-3 min. de repaus sau după administrarea de nitroglicerină sublingual, dar poate persista și până la 10 min. de la încetarea unui efort intens.

Angina pectorală tipică întrunește cel puțin trei criterii, iar angina pectorală atipică prezintă mai puțin de trei din cele patru caracteristici. Durerea non-coronariană îndeplinește cel mult un criteriu dintre cele consemnate mai sus. Disconfortul este adesea descris ca presiune, etanșeitate sau greutate; uneori provocând senzația de sufocare, constrângere sau ardere. Poate fi util să întrebați direct pacientul despre prezența „disconfortului", deoarece mulți nu simt „durere" sau „presiune" în cutia toracică. Dispneea poate însoți angina, iar disconfortul toracic poate fi asociată cu simptome mai puțin specifice, cum ar fi ca oboseala

sau leșinul, greața, frigerea, neliniștea sau un sentiment de pericol iminent. Dispneea poate fi singurul simptom al BAC, ceea ce face dificilă diferențierea de dispneea provocată de alte afecțiuni.

Unii pacienți pot prezenta echivalente anginoase, ca expresie a ischemiei miocardice (dispnee care apare în aceleași condiții ca și durerea și cedează la NTG), palpitații, în absența durerii toracice. Simptomele atipice sunt frecvente la femei, la persoanele vârstnice și la pacienții diabetici.

Angina vasospastică (Prinzmetal) apare la pacienții tineri, care au mai puțini factori de risc, și este strâns asociată cu fumatul. Apare în repaus, noaptea sau dimineața devreme, foarte rar la efort, în special în primele ore ale dimineții. Durerea se manifestă cu episoade repetate frecvent în curs de trei-șase luni, senzațiile de angor apoi dispar temporar sau definitiv. În timpul durerii, pe traseul ECG se înregistrează supradenivelare de segment ST.

Angina microvasculară reprezintă un sindrom clinic manifestat prin dureri anginoase tipice, modificări ischemice ale segmentului ST, sau/și test de efort pozitiv, însă la examenul prin coronarografie arterele coronare sunt intacte. Predomină la femeile în postmenopauză, în sindromul metabolic, în diabetul zaharat. Deși prezintă simptome similare cu cele resimțite de pacienții cu leziuni coronariene, există câteva caracteristici care pot sugera acest tip de angină pectorală, precum variabilitatea mare a pragului anginos, iradierea durerii în regiunea submamară, durere asociată cu palpitații, durerea nu cedează imediat la repaus, durerea nu cedează sau chiar se poate agrava la administrarea de nitroglicerină sublingual.

Ischemia miocardică silențioasă se anunță în situațiile când ischemia miocardică nu este însoțită de durere, în special la pacienții vârstnici, cu patologii neurologice (neuropatii periferice, pacienții diabetici, inhibarea durerii la nivel spinal sau supraspinal) sau la pacienții cu comorbidități multiple.

9.4. Abordări de diagnostic în sindroame coronariene cronice

Gestionarea persoanelor cu suspectare de SCC implică patru pași.

Primul pas este o examinare clinică generală care se concentrează pe evaluarea simptomelor și semnelor SCC, diferențierea cauzelor non-cardiace ale durerii toracice și excluderea SCA. Această evaluare clinică inițială necesită înregistrarea unei electrocardiograme de repaus (ECG) cu 12 derivații, teste de sânge de bază și imagistica toracică cu raze X și poate fi realizată de către medicul de familie.

Al *doilea pas* este un examen cardiac suplimentar, inclusiv ecocardiografia în repaus pentru a exclude disfuncția ventriculară stângă și boala valvulară cardiacă. După aceea, se recomandă estimarea probabilității clinice a bolii coronariene obstructive pentru a ghida trimiterea către teste suplimentare neinvazive și invazive.

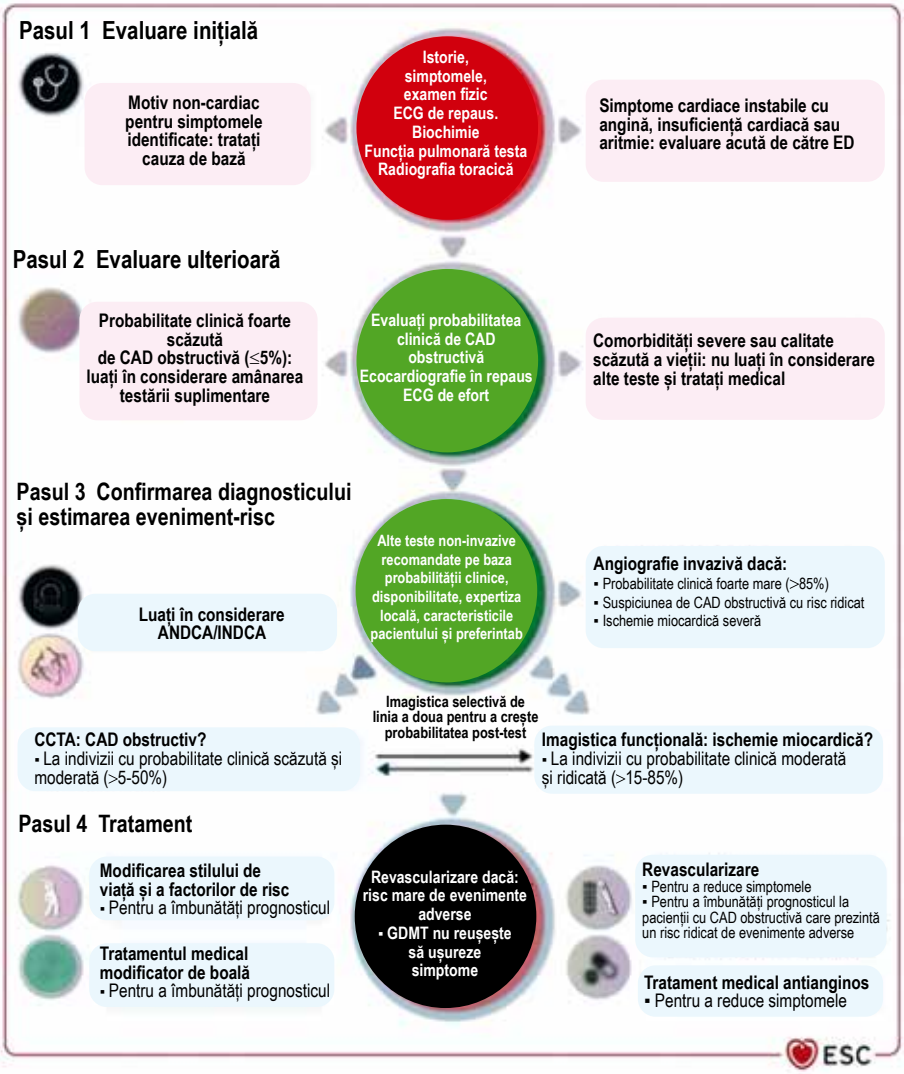

Pasul 1 Evaluare inițială
Motiv non-cardiac pentru simptomele identificate: tratați cauza de bază
Istorie, simptomele, examen fizic ECG de repaus. Biochimie Funcția pulmonară testa Radiografia toracică
Simptome cardiace instabile cu angină, insuficiență cardiacă sau aritmie: evaluare acută de către ED
Pasul 2 Evaluare ulterioară
Probabilitate clinică foarte scăzută de CAD obstructivă (≤5%): luați în considerare amânarea testării suplimentare
Evaluați probabilitatea clinică de CAD obstructivă Ecocardiografie în repaus ECG de efort
Comorbidități severe sau calitate scăzută a vieții: nu luați în considerare alte teste și tratați medical
Pasul 3 Confirmarea diagnosticului și estimarea eveniment-risc
Luați în considerare ANDCA/INDCA
Alte teste non-invazive recomandate pe baza probabilității clinice, disponibilitate, expertiza locală, caracteristicile pacientului și preferintab
Angiografie invazivă dacă:
▪ Probabilitate clinică foarte mare (>85%)
▪ Suspiciunea de CAD obstructivă cu risc ridicat
▪ Ischemie miocardică severă
Imagistica selectivă de linia a doua pentru a crește probabilitatea post-test
CCTA: CAD obstructiv?
▪ La indivizii cu probabilitate clinică scăzută și moderată (>5-50%)
Imagistica funcțională: ischemie miocardică?
▪ La indivizii cu probabilitate clinică moderată și ridicată (>15-85%)
Pasul 4 Tratament
Modificarea stilului de viață și a factorilor de risc
▪ Pentru a îmbunătăți prognosticul
Tratamentul medical modificator de boală
▪ Pentru a îmbunătăți prognosticul
Revascularizare dacă: risc mare de evenimente adverse
▪ GDMT nu reușește să ușureze simptome
Revascularizare
▪ Pentru a reduce simptomele
▪ Pentru a îmbunătăți prognosticul la pacienții cu CAD obstructivă care prezintă un risc ridicat de evenimente adverse
Tratament medical antianginos
▪ Pentru a reduce simptomele
ESC

Figura 9.1. Abordarea treptată a managementului inițial al persoanelor cu suspiciune de sindrom coronarian cronic

Pasul trei implică testarea diagnostică pentru a stabili diagnosticul de SCC și a determinare riscul pacientului de a dezvolta evenimente CV pe viitor.

Pasul patru – final, include recomandări privitor la modificarea stilului de viață și a factorilor de risc combinată cu tratamentul medicamentos, care modifică boala. Este frecvent necesară o combinație de medicamente antianginoase, iar revascularizarea coronariană este luată în considerare dacă simptomele sunt refractare la tratamentul medical sau dacă este prezentă boala arterelor coronariane (BAC) cu risc ridicat. Dacă simptomele persistă după ce s-a exclus BAC

obstructivă, trebuie luate în considerare boala microvasculară coronariană și vasospastică.

Pasul 1. Evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune la sindrom coronarian cronic

Istoric, diagnostic diferențial și examen fizic

Colectarea atentă și detaliată a anamnezei este esențială în diagnostic pentru toate scenariile clinice din spectrul SCC. Deși durerea sau disconfortul toracic este cel mai cardinal simptom al SCC, trebuie subliniat faptul că mulți pacienți nu prezintă simptome anginoase caracteristice și că simptomatologia poate varia în funcție de vârstă, gen, rasă, clasa socio-economică și locația geografică. În studiile contemporane, doar 10% până la 25% din pacienții cu suspiciune de SCC prezintă angină cu factori clasici de agravare și de ameliorare, în timp ce 57-78% au simptome mai puțin caracteristice anginei și 10-15% au dispnee la efort.

În timp ce studiile mai vechi au sugerat că femeile aveau mai multe șanse de a prezenta simptome de durere toracică mai puțin caracteristice, datele recente arată că durerea toracică anginoasă este la fel de răspândită atât la bărbați, cât și la femei, deși cu caracteristici ușor diferite. Simptomele au fost clasificate drept angină necaracteristică la peste două treimi din pacienți. De remarcat, absența simptomelor anginoase nu exclude SCC, deoarece poate fi absentă la pacienții cu diabet zaharat cu neuropatie autonomă sau la pacienții vârstnici cu un stil de viață sedentar, incluși în BAC obstructivă severă. Desigur, durerea toracică nu este întotdeauna angină (adică de origine ischemică), deoarece poate fi legată de afecțiuni non-coronare (de exemplu, pericardită) sau non-cardiovasculară.

Simptomele durerii anginoase au fost în mod tradițional clasificate ca „tipice, atipice sau non-anginoase/non-cardiace" în funcție de localizarea durerii, precum și de factorii precipitanți și de ameliorare. Deși angina care îndeplinește toate cele trei caracteristici este foarte sugestivă pentru ischemie cauzată de BAC obstructivă, aceste caracteristici sunt rareori toate prezente atunci când ischemia este cauzată de disfuncție microvasculară și vasospasm. Este important să se evalueze temeinic durerea toracică, inclusiv cu excluderea obiectivă a ischemiei miocardice cauzate de CAD obstructivă, a bolii microvasculare și/sau a vasospasmului coronarian, înainte de a o clasifica ca non-cardiacă. (Figura 9.2)

Clasificarea Canadiană a Cardiovascular Society este încă utilizată pe scară largă ca sistem de clasificare pentru angina pectorală indusă de efort pentru a cuantifica pragul la care apar simptomele în timpul activităților fizice (Tabelul 9.1). Important este că severitatea simptomelor nu este bine asociată cu severitatea BAC obstructivă și pare să difere în funcție de gen. Femeile au angină pectorală mai frecvent, independent de BAC epicardică mai puțin extinsă și ischemie miocardică mai puțin severă decât bărbații. Angina în repaus nu este întotdeauna

indicativă de BAC obstructivă severă, fixă, deoarece poate apărea și la pacienții cu vasospasm coronarian tranzitoriu epicardic sau microvascular.

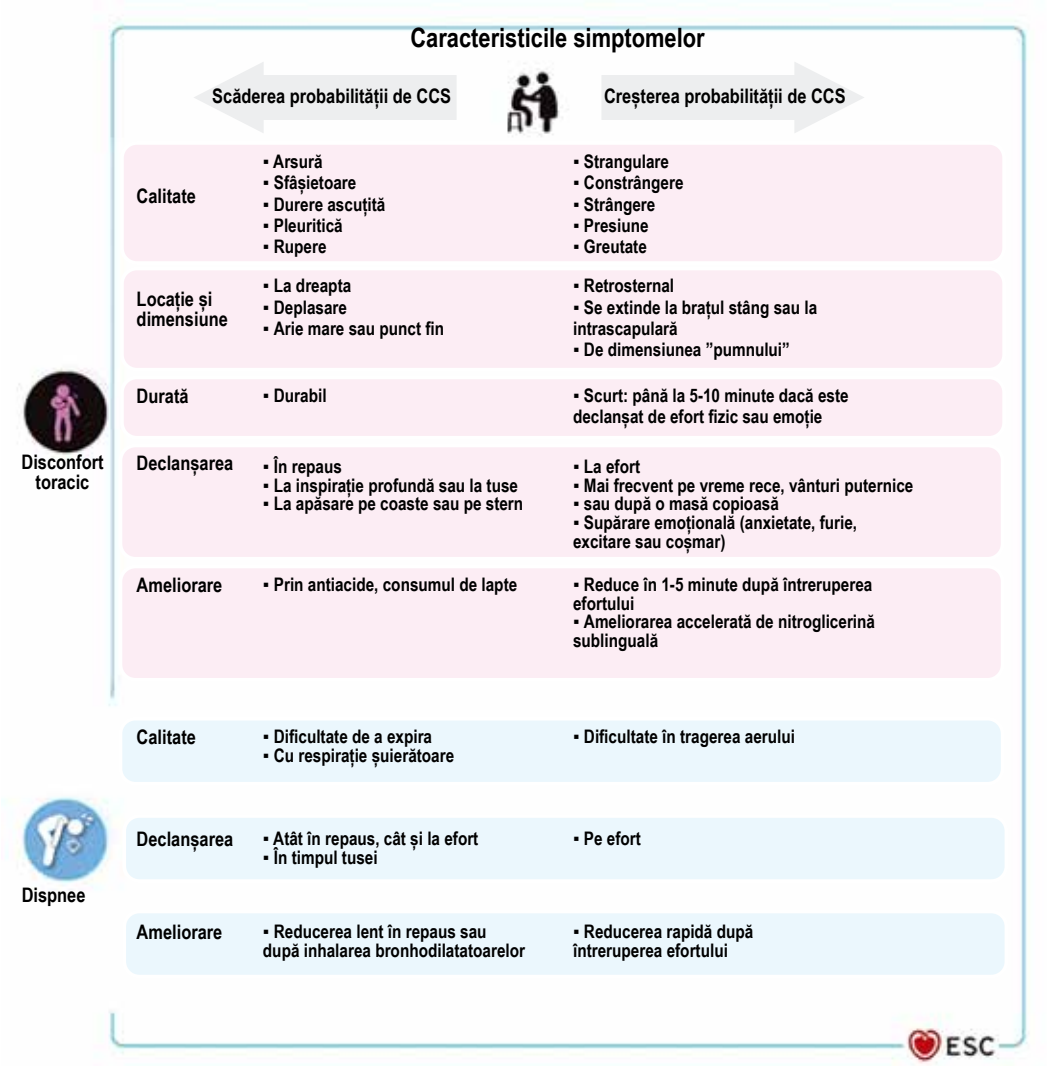


Figura 9.2. Principalele simptome ale SCC: angină pectorală și dispnee de efort

Este esențial să se documenteze factorii de risc coronarian în timpul anamnezei, deoarece aceștia pot fi modificabili și vor fi utilizați pentru estimarea probabilității pretest pentru BAC obstructivă. Consilierea pentru renunțarea la fumat începe cu o evaluare cantitativă a consumului de tutun anterior și curent pentru a face factorul de risc mai evident pentru pacient. În plus, ar trebui să se obțină întotdeauna antecedente familiale detaliate despre boli cardiovasculare premature sau moarte subită cardiacă. Nivelurile de colesterol ajută la definirea

hipercolesterolemiei familiale. De asemenea, este esențial să se evalueze prezența comorbidităților care afectează probabilitatea de BAC și supraviețuirea globală. Din cauza prevalenței lor ridicate la pacienții cu SCC, diabetul, boala pulmonară obstructivă cronică, bolile renale și bolile vasculare periferice și cerebrale sunt deosebit de relevante.

Simptomele anginoase cu debut recent și cele cu frecvență sau intensitate în schimbare ar trebui să ridice suspiciunea că o placă de ateroscleroză coronariană poate fi destabilizatoare. La acești pacienți, algoritmul de diagnostic recomandat de Ghidurile ESC 2023 pentru managementul pacienților cu sindroame coronariene acute ar trebui utilizat pentru a exclude un eveniment acut.

Examenul fizic. Atunci când se suspectează SCC este important să se efectueze un examen fizic amănunțit care să includă măsurarea TA și calculul indicelui de masă corporală (IMC), evaluarea prezenței anemiei, hipertensiunii, bolii valvulare cardiace, hipertrofiei VS sau aritmiilor. De asemenea, se recomandă căutarea dovezilor de boală vasculară non-coronariană, care poate fi asimptomatică (palparea pulsului periferic; auscultarea arterelor carotide și femurale) și semne ale altor afecțiuni comorbide, cum ar fi boala tiroidiană, boala renală sau diabetul. Aceste date ar trebui utilizate în contextul altor informații clinice, cum ar fi prezența tusei sau a durerii înțepătoare, ceea ce face ca SCC să fie mai puțin probabil. Se recomandă și reproducerea simptomelor prin palpare și testarea nitroglicerinei sublinguale pentru a clasifica simptomele.

Electrocardiograma cu 12 derivații și analizele biochimice

Testele de bază la persoanele cu suspiciune de SCC includ ECG cu 12 derivații, teste standard de laborator, ecocardiografie de repaus și, la pacienții selectați, o radiografie toracică și un test de funcție pulmonară, dacă dispneea este simptomul principal. Astfel de teste se pot face în ambulatoriu. Paradigma de diagnosticare a ischemiei miocardice s-a bazat, timp de aproape un secol, pe detectarea anomaliilor de repolarizare, în principal sub formă de depresiuni ale segmentului ST sau anomalii ale undei T (Figura 9.3). Astfel, ECG-ul cu 12 de-

Figura 9.3. Electrocardiograma cu 12 derivații în timpul durerii anginoase (depresiunea seg. ST în V3-V6)

rivații în repaus rămâne o componentă indispensabilă a evaluării inițiale a unui pacient cu durere toracică. ECG normală de repaus este înregistrată frecvent între atacurile de angină pectorală.

În absența anomaliilor de repolarizare, ECG în repaus poate sugera SCC indirect, prin semne de IM anterioare (unde Q sau R patologice) sau anomalii de conducere [în principal bloc de ramură stângă (BBB) și tulburări de conducere atrioventriculară]. Fibrilația atrială este frecvent asociată cu SCC. ECG poate fi crucială pentru diagnosticarea ischemiei miocardice tranzitorii prin înregistrarea modificărilor dinamice ale segmentului ST în timpul anginei în curs.

Monitorizarea ECG ambulatorie pe termen lung poate fi luată în considerare pentru a detecta ischemia în timpul episoadelor anginoase care nu au legătură cu activitățile fizice. Monitorizarea ECG ambulatorie poate dezvălui, de asemenea, ischemie „silențioasă" la pacienții cu SCC.

Testele de laborator identifică cauzele potențiale ale ischemiei (de exemplu, anemie severă, hipertiroidism), factori de risc cardiovascular (de exemplu, lipide, glucoză a jeun) și oferă informații de prognostic (de exemplu, boală renală, inflamație). Când glicemia a jeun și hemoglobina glicată (HbA1c) sunt ambele neconcludente, este util un test suplimentar de toleranță orală la glucoză. Un profil lipidic, incluzând colesterolul total, colesterolul cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-C) și trigliceridele, care să permită calcularea colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C), este necesar la fiecare persoană cu suspiciune de SCC. Disfuncția renală crește probabilitatea de BAC și are un impact negativ asupra prognosticului. Rata de filtrare glomerulară (RFG) are, de asemenea, un impact asupra medicamentelor eliminate renal. Este rezonabil să se măsoare și nivelurile de acid uric, deoarece hiperuricemia este frecventă și poate afecta funcția renală.

În caz de suspiciune clinică de instabilitate BAC, ar trebui măsurați markerii biochimici ai leziunii miocardice, cum ar fi troponina T sau troponina I, de preferință folosind teste de înaltă sensibilitate, iar managementul ar trebui să urmeze Ghidurile ESC 2023 pentru gestionarea pacienților cu afecțiuni acute, sindroame coronariene. Dacă se folosesc teste de înaltă sensibilitate, niveluri scăzute de troponine pot fi detectate la mulți pacienți cu angină stabilă. Nivelurile crescute de troponine sunt asociate cu rezultate adverse, iar studiile mici au indicat o posibilă valoare incrementală în diagnosticarea BAC obstructivă, dar sunt necesare studii mai mari pentru a verifica utilitatea evaluării sistematice a troponinelor la indivizii suspectați de SCC. Biomarkerii multipli utili pentru prognostic, nu au încă un rol în diagnosticarea CAD obstructivă, deși au fost publicate unele rezultate promițătoare. Măsurarea NT-proBNP ajută la confirmarea sau la excluderea suspectării de IC.

Markerii inflamației, cum ar fi proteina C-reactivă și fibrinogenul, sunt predictori ai riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu SCC. Proteina

C-reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP) a fost un predictor mai puternic pentru viitoarele evenimente cardiovasculare și deces decât LDL-C. Acești pacienți pot beneficia de o reducere suplimentară a LDL-C prin terapii adjuvante de scădere a lipidelor, cum ar fi Ezetimib, inhibarea proprotein convertează subtilizină/kexină tip 9 (PCSK9), Inclisiran și acid bempedoic. Niveluri crescute de hs-CRP la pacienții care iau statine și inhibitori PCSK9 pot indica riscul inflamator rezidual care ar putea fi redus prin modularea inflamației. Inhibarea experimentală a interleukinei-6, un factor pivot în aterotromboză, a dus la o reducere paralelă marcată a proteinei C reactive și a fibrinogenului la pacienții cu boală renală cronică și cu risc cardiovascular ridicat.

Pasul 2. Evaluarea ulterioară a pacientului cu suspiciune la sindrom coronarian cronic

Probabilitatea clinică pretest a bolii coronariene aterosclerotice obstructive

Diagnosticul SCC se bazează pe interpretarea simptomelor individului, echilibrarea impactului vârstei, genului, factorilor de risc și comorbidităților asupra probabilității ca SCC să fie prezent și alegerea celui mai potrivit test de diagnostic pentru a confirma diagnosticul suspectat clinic. Pentru facilitarea stabilirii diagnosticului, pot fi utilizate tabele de predicție pentru BAC obstructivă care integrează acești factori clinici și oferă îndrumări pentru selectarea testelor de diagnostic pe baza capacităților lor de a exclude și de a exclude BAC aterosclerotică obstructivă. Este important că aceste modele nu includ probabilitatea de ANOCA/INOCA, care trebuie întotdeauna luată în considerare dacă simptomele persistă după amânarea testării suplimentare sau a testelor de diagnostic care exclud BAC obstructivă.

Tabelele folosite pentru a estima probabilitatea de BAC obstructivă s-au bazat inițial pe abordarea Diamond-Forrester, care a luat în considerare genul, vârsta și simptomele anginei. Cu toate acestea, aceste tabele au trebuit să fie actualizate de mai multe ori din cauza scăderii prevalenței BAC obstructivă la angiografia invazivă în cohortele occidentale contemporane. Supraestimarea prevalenței BAC obstructive a limitat utilitatea acestor tabele în rutina clinică și în estimarea cu precizie a probabilității post-test de BAC obstructivă prin metode imagistice de diagnostic.

Modelul de probabilitate clinică ponderată în funcție de factorul de risc (RF-CL) include genul, vârsta, simptomele de angină și numărul de factori de risc fără a pierde acuratețea diagnosticului în comparație cu modele mai avansate care necesită efectuarea de calcule (Figura 9.4).

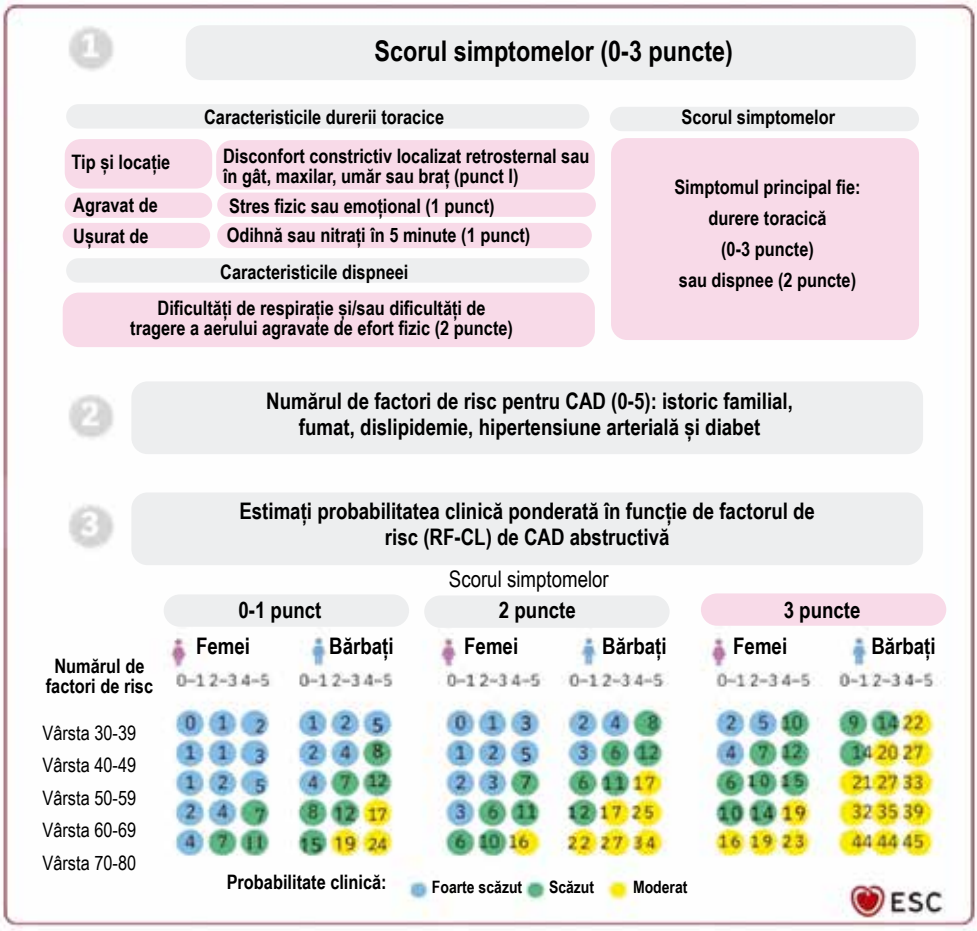


Figura 9.4. Estimarea probabilității clinice a bolii coronariene obstructive

În general, persoanele cu o probabilitate foarte scăzută (≤5%) de BAC obstructivă nu necesită teste diagnostice suplimentare decât dacă simptomele persistă și au fost excluse cauzele noncardiace. La pacienții cu o probabilitate scăzută (>5 %-15 %) de BAC obstructivă, beneficiul testării diagnostice este incert, dar poate fi efectuat dacă simptomele sunt limitative și necesită clarificare. Pacienții cu probabilitate moderată (>15 %–50 %), mare (>50 %–85 %) și foarte mare (>85 %) de apariție a BAC obstructivă sunt încurajați să se supună unor teste diagnostice suplimentare.

Testarea ECG de efort poate modifica probabilitatea de BAC obstructivă și poate fi utilizată la pacienții cu probabilitate clinică scăzută (>5 %–15 %), la care un test negativ permite reclasificarea în grupul cu probabilitate clinică foarte scăzută (≤5 %) cu un prognostic favorabil.

Spre deosebire de ECG de efort, vizualizarea plăcii aterosclerotice calcificate în artera coronară are un impact semnificativ asupra probabilității clinice de BAC obstructivă aterosclerotică. Calcificarea arterei coronare (CAC) poate fi măsurată utilizând scorul de calciu al arterei coronare (CACS), care este derivat dintr-o tomografie computerizată (CT) fără contrast cu control ECG. Alternativ, prezența CAC poate fi evaluată calitativ prin inspectarea vizuală a arterelor coronare pe o tomografie toracică anterioară noncardiacă, dacă este disponibilă. Absența CAC (CACS = 0) are o valoare predictivă negativă foarte mare (>95 %) pentru BAC obstructivă.

Combinația dintre scorul de calciu al arterei coronare (CACS) cu modelul de probabilitate clinică ponderată în funcție de factorul de risc (RF-CL) [CACS + RF-CL (*The Coronary Artery Calcium Score-Weighted Clinical Likelihood – CACS-CL*)] a arătat cel mai puternic potențial de a amâna eficient testarea cardiacă în comparație cu alte modele de predicție clinică sau numai CACS (ajustarea estimării probabilității clinice de BAC obstructivă).

Ajustarea individuală a probabilității poate fi necesară pentru persoanele cu factori de risc unici severi sau comorbidități asociate cu o prevalență crescută a BAC obstructivă, care nu sunt reflectate în modelul RF-CL, de ex., hipercolesterolemie familială, disfuncție renală severă, boli reumatice/inflamatorii și boala arterială periferică. Detectarea bolii aterosclerotice în arterele noncoronare cu ultrasunete sau scanări CT, de ex., aorta și arterele carotide sau femurale, pot crește probabilitatea clinică de BAC obstructivă și riscul de evenimente cardiovasculare viitoare. Pentru a determina cât de precis influențează detectarea bolii aterosclerotice noncoronare estimarea probabilității BAC obstructive sunt necesare investigații suplimentare.

Prin utilizarea estimărilor de probabilitate pretest și a ratelor de probabilitate pozitive și negative ale testului imagistic de diagnosticare, este posibil să se calculeze probabilitatea posttest de BAC obstructivă. Prin urmare, estimarea probabilității pretest este utilă pentru a ghida strategiile de testare diagnostică neinvazivă pentru detectarea BAC obstructivă.

Ecocardiografia transtoracică și rezonanța magnetică cardiacă în repaus. Un studiu ecocardiografic va oferi informații importante despre funcția cardiacă și anatomie. Pacienții cu SCC au adesea fracția de ejecție păstrată a ventriculului stâng (FEVS). O scădere a funcției VS și/sau anomalii regionale de mișcare a peretelui pot crește suspiciunea de afectare ischemică miocardică și este tipică la pacienții care au avut deja un IM. S-a raportat că disfuncția diastolică VS este un semn precoce al disfuncției miocardice ischemice și poate indica, de asemenea, o disfuncție microvasculară.

Ecocardiografia poate ajuta la detectarea cauzelor alternative ale durerii toracice (de exemplu, pericardita) și la diagnosticarea bolilor cardiace valvulare,

IC ischemică și a majorității cardiomiopatiilor, deși aceste boli pot coexista cu BAC obstructivă. Utilizarea unui agent de contrast ecocardiografic poate fi de ajutor la pacienții cu ferestre acustice dificile.

Rezonanța magnetică cardiacă (RMN) este o alternativă la pacienții cu suspiciune de BAC atunci când ecocardiograma este neconcludentă. Rezonanța magnetică cardiacă poate evalua funcția globală și regională. În plus, RMN oferă informații despre ischemia miocardică prin evaluarea defectelor de perfuzie induse de stres. Cel mai puternic predictor al supraviețuirii pe termen lung este funcția sistolică a VS. Prin urmare, stratificarea riscului prin evaluarea funcției sistolice VS este utilă la toți indivizii simptomatici cu suspiciune de SCC.

Testul ECG cu efort fizic dozat este ieftin, nu utilizează radiații ionizante, este accesibilă pe scară largă și rămâne o alternativă pentru testarea diagnostică, în funcție de resursele locale și de caracteristicile individuale. ECG de efort clasic, care implică efort gradat până la apariția oboselii, durerii sau disconfortului toracic, a modificărilor semnificative ischemice pe traseul ECG, aritmiilor, hipertensiunii arteriale excesive, o scădere a tensiunii arteriale sau după atingerea la 85 % din ritmul cardiac maxim prezis, a constituit baza tehnicilor de examinare utilizate în cardiologia clinică pentru evaluarea persoanelor cu suspiciune de SCC.

Testul ECG de efort are o performanță diagnostică mai scăzută a BAC obstructivă în comparație cu imagistica funcțională modernă și CCTA, care ar trebui să fie preferată ca test de primă linie la subiecții cu suspiciune de SCC. Rezultatul testului de efort este interpretat „pozitiv" conform criteriilor clinice (Tabelul 9.2) sau electrocardiografice de ischemie (Figura 9.5). Rezultatul testului de efort este interpretat „negativ", în lipsa oricăror criterii clinice sau electrocardiografice enumerate mai sus, „neconcludent", la apariția unor modificări ECG nesugestive pentru ischemie, sau „neinterpretabil", atunci când pacientul sau examinatorul nu poate finaliza testul înainte ca obiectivele să fie îndeplinite. În acest caz, trebuie luate în considerare metode alternative de diagnostic.

Tabelul 9.2. Critetriile clinice pentru interpretarea testului de efort „pozitiv"

Hipotensiune indusă de efort
Angină sau echivalente anginoase induse de efort
Apariția zgomotului 3, 4 sau murmurului cardiac în timpul efortului

Prin urmare, aplicarea ECG de efort poate fi luată în considerare la pacienți selectați ca metodă de diagnostic complementară pentru evaluarea simptomelor, modificărilor segmentului ST, toleranței la efort, aritmiilor, răspunsului tensiunii arteriale și riscului de evenimente.

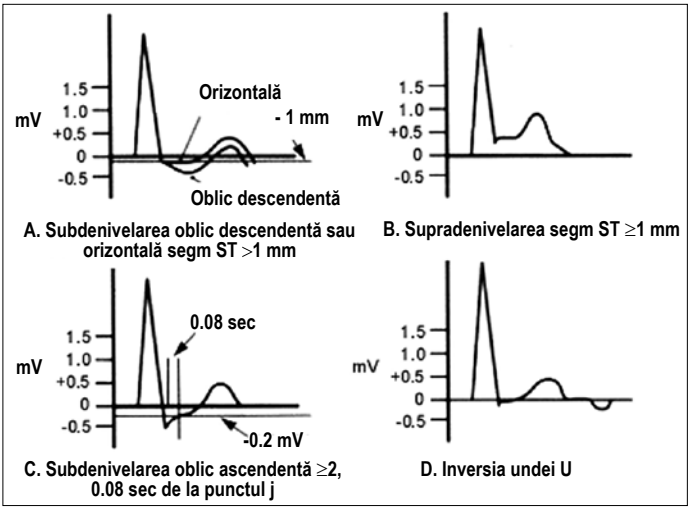


Figura 9.5. Rezultatul testului de efort este interpretat „pozitiv" conform criteriilor electrocardiografice de ischemie miocardică

Deși studiul *Scottish Computed Tomography of the Heart* (SCOT-HEART) a favorizat CCTA ca test de primă linie în SCC, o analiză post-hoc a sugerat că rezultatele anormale ale ECG de efort rămân un indicator specific al BAC obstructivă și sunt asociate cu revascularizarea coronariană viitoare și riscul de IM.

ECG de efort a fost la fel de eficient în comparație cu scintigrafia de perfuzie miocardică, cu o incidență similară de doi ani a evenimentelor cardiovasculare adverse majore (MACE), definită ca deces BAC sau spitalizare pentru un SCA sau IC, oferind în același timp economii semnificative ale costurilor de diagnostic.

Scorul Duke Treadmill cu risc scăzut al testului ECG de efort are un prognostic bun, cu nevoie limitată de testare în aval și revascularizare.

Un test ECG de efort nu are valoare diagnostică la pacienții cu anomalii ECG în repaus care împiedică interpretarea modificărilor segmentului ST în timpul stresului (adică BRS al f.His, ritm stimulat, sindrom Wolff-Parkinson-White, deprimare ≥0,1 mV a segmentului ST la ECG de repaus) sau în tratamentul cu digitalice).

La pacienții cu BAC cunoscută, ECG de efort poate fi luat în considerare la pacienții selectați pentru a completa evaluarea clinică a simptomelor, a modificărilor segmentului ST, a toleranței la efort, a aritmiilor, a răspunsului TA și a riscului de eveniment.

În concluzie, testul ECG de efort, din cauza sensibilității (58 %) și specificității scăzute (62%), are performanțe diagnostice scăzute pentru diagnosticul BAC obstructivă și ar trebui utilizată în principal pentru stratificarea riscului.

Radiografia toracică este utilizată în mod obișnuit la evaluarea pacienților care se confruntă cu dureri toracice. Cu toate acestea, în contextul SCC, nu fur-

nizează informații specifice pentru un diagnostic precis sau stratificarea riscului. Testul poate oferi asistență în evaluarea pacienților cu suspectare de IC. Radiografia toracică se poate dovedi benefică în diagnosticarea afecțiunilor pulmonare, care coexistă adesea cu BAC, sau în excluderea altor cauze potențiale ale durerii toracice.

Monitorizarea ECG ambulatorie poate ajuta la evaluarea pacienților cu dureri toracice și palpitații. De asemenea, poate ajuta la detectarea și la evaluarea ischemiei miocardice silențioase, precum și a suspectării anginei pectorale vasospastice.

Pasul 3. Confirmarea diagnosticului

Angiografie coronariană prin tomografie computerizată (CCTA). Prin injectarea intravenoasă (i.v.) de agent de contrast, CCTA permite vizualizarea anatomică directă a lumenului și a peretelui arterei coronare. CCTA oferă un test practic, noninvaziv, cu performanțe diagnostice dovedite în detectarea stenozelor de artere coronare obstructive.

Stenozele coronariene obstructive au fost de obicei definite folosind praguri vizuale de reducere a diametrului fie de 50 %, fie de 70 %. Este acceptat că nu toate stenozele anatomice peste astfel de praguri, în special cele cu severitate moderată (50 %–69 %), sunt semnificative hemodinamic sau funcțional, sau induc ischemie miocardică. În funcție de contextul clinic, poate fi necesară completarea CCTA cu date funcționale din tehnici imagistice neinvazive, din angiografie invazivă cu rezervă fracțională de flux (FFR), atunci când consecința hemodinamică a unei stenoze este considerată discutabilă pentru opțiunile de management.

Rezerva fracțională de flux derivată din angiografia tomografică computerizată coronariană (FFR-CT) poate completa CCTA prin furnizarea valorilor FFR computaționale bazate pe model de-a lungul arborelui coronarian. FFR-CT nu necesită stres farmacologic, injecție suplimentară de agent de contrast sau expunere la radiații, dar depinde de calitatea imaginii.

Imagistica de perfuzie prin tomografie computerizată, efectuată sub stres farmacologic, a fost validată în raport cu mai multe standarde de referință, inclusiv tomografia computerizată cu un singur foton (SPECT) și FFR invazivă. Ea a demonstrat performanțe de diagnosticare adecvate în cohorte selectate și un potențial de reducere a numărului de proceduri de angiografie invazivă inutile. Această tehnică necesită administrarea unui factor de stres farmacologic, agent de contrast și iradierea ulterioară a pacientului. Tehnicile de imagistică și metodele de analiză nu sunt încă standardizate pe scară largă (de exemplu, tehnici de imagistică statică și dinamică, evaluare vizuală și cantitativă).

Cerințe preliminare recunoscute pentru angiografia coronariană prin tomografie computerizată. În general, o frecvență cardiacă lentă și regulată, pre-

cum și respectarea instrucțiunilor de reținere a respirației sunt necesare pentru a obține o calitate bună a imaginii. Atunci când este necesar, este prevăzută premedicația (de obicei, beta-blocante orale sau i.v.). Funcția rinichilor și alergia la substanțele de contrast trebuie evaluate preventiv. Rezoluția temporală și spațială rămân limitări tehnice ce pot împiedica precizia în adjudecarea severității stenozei coronariene, în special la pacienții în vârstă cu artere coronare puternic calcificate, la care testarea funcțională poate fi mai adecvată decât CCTA. Tehnologia CT contemporană (tehnologia 64-slice sau mai mare) și o echipă de imagistică bine pregătită pot ajuta la atenuarea acestor limitări și trebuie considerate o condiție prealabilă pentru CCTA.

9.4. Imagistica funcțională

Ecocardiografia de stres este utilizată pentru a detecta ischemia miocardică prin evaluarea anomaliilor regionale de îngroșare a peretelui sistolic (RWTA) în timpul stresului. Se bazează pe inducerea ischemiei miocardice prin creșterea cererii miocardice de oxigen dincolo de aportul de sânge miocardic. Deoarece ischemia începe în subendocard, care contribuie la mai mult de 50 % din îngroșarea peretelui miocardic sistolic, testarea de stres va precipita anomalii de îngroșare a peretelui în teritoriul de perfuzie al arterelor coronare îngustate.

Modalitățile de stres folosite pentru a crește necesarul miocardic de oxigen sunt exercițiile fizice (bandă de alergare sau bicicletă) sau i.v. administrarea de dobutamină sau de vasodilatatoare (adenozină, dipiridamol, regadenoson) combinată cu atropină (pentru a crește în mod adecvat frecvența cardiacă – un determinant major al necesarului de oxigen).

Ecocardiografia de stres, folosind stresul la cerere, a oferit acuratețe diagnostică și capacități de stratificare a riscului similare cu cele obținute cu alte modalități de testare imagistică funcțională contemporană.

Avantajele ecocardiografiei de stres sunt următoarele: este disponibilă pe scară largă, cu costuri reduse, poate fi efectuată și interpretată la pat, rapid, fără de radiații ionizante și poate fi repetată fără probleme de siguranță. Deși ecocardiografia de stres este dependentă de operator, ceea ce poate compromite reproductibilitatea, tehnica este la îndemâna fiecărui departament sau cabinet de cardiologie. Calitatea compromisă a imaginii, în special la subiecții obezi și cu boală pulmonară obstructivă cronică, este o limitare semnificativă.

RWTA poate să nu apară dacă creșterea cererii miocardice de oxigen este inadecvată sau dacă anomaliile de perfuzie induse nu sunt suficient de mari (<10% din miocard), cum ar fi în BAC aterosclerotică ușoară sau BAC obstructivă monovasculară. Deoarece ecocardiografia de stres se bazează pe RWTA ca marker al ischemiei, poate subestima ischemia la pacienții cu boală microvasculară care nu afectează subendocardul ca în ANOCA/INOCA.

Agenții de contrast cu ultrasunete îmbunătățesc considerabil calitatea imaginilor de diagnostic obținute în timpul ecocardiografiei de stres. Aceste microbule, constând din gaze stabile și învelișuri de mărimea și reologia celulelor roșii din sânge, pot trece prin microcirculația pulmonară inducând o opacificare densă a camerelor inimii stângi.

Calitatea îmbunătățită a imaginii și definirea graniței endocardice prin utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete îmbunătățesc semnificativ acuratețea ecocardiografiei de stres. Agenții de contrast cu ultrasunete pot fi necesari la persoanele cu obezitate și boală pulmonară obstructivă cronică și trebuie utilizați în toate cazurile dacă este evident la momentul inițial că toate segmentele pot să nu fie vizibile în timpul stresului. Trecerea substanțelor de contrast cu ultrasunete prin miocard permite evaluarea perfuziei miocardice simultan cu mișcarea peretelui regional, îmbunătățirea sensibilității ecocardiografiei de stres (detecție mai bună a bolii monovasale și microvasculare) și stratificarea riscului dincolo de RWTA. Agenții de contrast cu ultrasunete sunt în general siguri, dar au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice.

Măsurarea rezervei de viteză a fluxului coronarian (CFVR) pe baza înregistrărilor Doppler a vitezei fluxului în repaus și în timpul stresului în artera descendentă anterioară stângă (LAD) și evaluarea congestiei pulmonare prin vizualizarea liniilor B pe ecografie pulmonară pot fi adăugate la procedurile de rutină de ecocardiografie de stres, oferindă perspective asupra disfuncției microcirculatorii coronariene.

Ecografia carotidiană poate fi efectuată în aceeași ședință cu ecocardiografia de stres pentru a evalua ateroscleroza extracoronariană. Deși nu adaugă valoare pentru confirmarea unui diagnostic de SCC, oferă o valoare prognostică incrementală dincolo de ischemia miocardică.

Scintigrafia de perfuzie miocardică – tomografie computerizată cu emisie de un singur foton. Imagistica SPECT de perfuzie miocardică se bazează pe captarea și retenția miocardică a unui produs radiofarmaceutic. Trasorii pe bază de tehnețiu-99m (^{99m}Tc) sunt cele mai frecvent utilizate produse radiofarmaceutice, în timp ce taliu 201 (^{201}Tl) ar trebui evitat, deoarece este asociat cu o expunere mai mare la radiații. SPECT de perfuzie miocardică produce imagini de retenție regională a trasorului miocardic, care reflectă fluxul sangvin miocardic regional relativ (MBF).

Hipoperfuzia miocardică se caracterizează prin captarea și retenția trasorului de radionuclizi relativ reduse în timpul vasodilatației sau stresului, în comparație cu captarea și retenția în repaus. Nevoia inerentă pentru un teritoriu de referință miocardic perfuzat în mod normal, care să permită vizualizarea miocardului cu hipoperfuzie relativă, constituie limitarea principală a SPECT (și CMR de stres), în special în CAD multivasculare.

Scorul de calciu coronarian din CT fără contrast, dobândit pentru corectarea atenuării, precum și dilatația ischemică tranzitorie (TID) și fracția de ejecție post-stres (FE) redusă, sunt predictori importanți de nonperfuzie ai BAC obstructive severe.

Ischemia poate fi demonstrată prin exerciții fizice sau prin administrarea de factori de stres farmacologic (de exemplu, dobutamina) sau de vasodilatatoare (de exemplu, dipiridamol, adenozină sau regadenosonă). Agenții farmacologici sunt indicați la pacienții care nu pot exercita în mod adecvat sau pot fi utilizați ca alternativă sau adjuvant la stresul de efort. Posibilitatea de a utiliza exerciții fizice și/sau diferiți factori de stres farmacologic în combinație cu disponibilitatea pe scară largă a tehnicii și lipsa contraindicațiilor absolute contribuie la versatilitatea și aplicabilitatea ridicată a SPECT de perfuzie miocardică în rutina clinică.

Camerele SPECT de generație mai nouă, bazate pe tehnologia detectoarelor cu semiconductor de cadmiu-zinc-teluridă (CZT), permit o reducere substanțială a expunerii la doze de radiații și a timpului de achiziție, precum și o acuratețe crescută a diagnosticului și cuantificarea absolută a MBF. Prin urmare, performanța sa de diagnosticare pentru BAC multivasale s-a îmbunătățit substanțial. Cu toate acestea, ateroscleroza coronariană non-obstructivă, care nu este legată de ischemie, rămâne nedetectată de testele funcționale în general. Dacă este disponibilă, evaluarea perfuziei miocardice utilizând SPECT este recomandată la pacienții cu suspiciune de SCC cu probabilitate moderată sau mare înainte de testare de BAC obstructivă (15 %–85%) sau SCC cunoscut. Important, dacă se obține CT fără contrast pentru corectarea atenuării, acest lucru permite un scor CAC suplimentar, oferind informații importante pentru stratificarea riscului chiar și în absența leziunilor coronariene care limitează fluxul.

Tomografie cu emisie de pozitroni-tomografie computerizată (PET). La fel ca imagistica SPECT de perfuzie miocardică, PET se bazează pe radiofarmaceutice. Spre deosebire de SPECT, radionuclizii utilizați în mod obișnuit (adică ^{13}N-amoniac, ^{15}O-apă și ^{82}Rubidium) sunt de scurtă durată, cu timpi de înjumătățire în intervalul de minute, necesitând producerea acestor radionuclizi ad-hoc pentru fiecare investigație. PET este efectuată în mod obișnuit în combinație cu CT fără contrast. Scanările sunt executate atât în timpul repausului, cât și în timpul infuziei de factori de stres farmacologic (de exemplu, dobutamină) sau vasodilatatoare (de exemplu, dipiridamol, adenozină sau regadenosonă).

Măsurarea fluxul sangvin miocardic (MBF) cu PET cardiac nu crește timpul de radiație sau de imagistică. Mai multe măsurători ale MBF pot fi obținute în mod obișnuit, inclusiv MBF în timpul hiperemiei, MBF în repaus, rezerva MBF și rezerva relativă MBF, și conferă valoare adăugată de diagnostic și prognostic dincolo de evaluarea perfuziei relative.

Limitările PET-CT apar din disponibilitatea sa limitată în comparație cu alte modalități de imagistică. În plus, există o eterogenitate metodologică, în special în ceea ce privește pragurile de anomalie a măsurătorilor cantitative, de exemplu, exercițiile fizice sunt dificil de efectuat.

Dacă este disponibilă, evaluarea perfuziei miocardice folosind PET-CT este recomandată în special la pacienții obezi (datorită energiei fotonice ridicate), la pacienții tineri (datorită expunerii la doze scăzute la radiații) și la cei cu MBF cunoscută sau suspectată cu afectare difuză, de ex., cei cu BAC multivasale sau cu disfuncție microvasculară. În special, CT obligatoriu fără contrast pentru corectarea atenuării permite scorul CAC suplimentar, oferind informații esențiale pentru stratificarea riscului chiar și în absența leziunilor coronariene care limitează fluxul.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR). Pe lângă furnizarea de evaluări foarte precise și reproductibile ale anatomiei cardiace generale, ale volumelor cardiace, ale funcției și caracterizării țesuturilor, CMR oferă, de asemenea, capacitatea de a evalua perfuzia miocardică, care se bazează pe perfuzia miocardică de prim pasaj a agenților de contrast pe bază de gadoliniu. Vasodilatatoarele farmacologice (de exemplu, adenozină sau regadenosonă) sau factorii de stres (de exemplu, dobutamina) sunt aplicați în mod obișnuit, pe când exercițiul fizic este dificil de efectuat. În combinație cu o perfuzie de dobutamină, pot fi detectate și anomalii de mișcare a peretelui induse de ischemie. Pentru CMR, un protocol multiparametric, care include funcția VS și evaluarea amplificării tardive cu gadoliniu (LGE) împreună cu perfuzia miocardică, crește capacitatea de a exclude BAC obstructivă în cazul suspectării SCC.

Angiografia prin rezonanță magnetică coronariană permite vizualizarea neinvazivă a arterelor coronare. Limitările generale ale CMR pentru perfuzia miocardică apar din disponibilitatea sa limitată, claustrofobia experimentată de pacienți, durata achiziției imaginii și posibilele contraindicații pentru CMR [de ex., stimulatoare cardiace necondiționate și defibrilatoare cardioverter implantabile (ICD)] sau la agenți de contrast pe bază de gadoliniu (de exemplu, insuficiență renală din cauza riscului potențial de fibroză sistemică nefrogenă). Spre deosebire de SPECT/CT sau de PET-CT, CMR de stres nu oferă în prezent informații despre prezența sau absența calcificărilor coronariene. Dacă este disponibilă și dacă nu sunt contraindicații, CMR de stres este recomandată ca și opțiune la pacienții cu suspiciune de SCC cu probabilitate pretest moderată sau mare (>15 %–85 %) de apariție a BAC obstructivă sau SCC cunoscută, în special dacă există informații suplimentare despre funcția cardiacă și caracterizarea țesuturilor este justificată.

Testare noninvazivă pentru disfuncția microvasculară. Angina/ischemia cu artere coronare nonobstructive (ANOCA/INOCA) poate fi cauzată de defici-

ențe tranzitorii și/sau susținute ale aportului-cererii de perfuzie miocardică. Tulburările funcționale care duc la ANOCA/INOCA (de exemplu, angina pectorală microvsculară (MVA) și angina vasospastică (VSA)) sunt mai frecvente la femei decât la bărbați. O metaanaliză recentă a raportat o prevalență globală a MVA de 41 % și VSA de 40 % la pacienții selectați fără BCA obstructive. Pacienții cu ANOCA/INOCA au o morbiditate/mortalitate crescută, calitatea vieții (QoL) afectată și impactează utilizarea resurselor de sănătate. Diagnosticul precoce, precis și de preferință noninvaziv este, prin urmare, de importanță.

Posibilitatea unei origini microcirculatorii a anginei ar trebui luată în considerare la persoanele cu simptome care sugerează ischemie miocardică și artere coronare normale, fie cu leziuni neobstructive la CCTA sau la ICA. Mai multe măsurători, care se bazează pe cuantificarea fluxului sangvin prin circulația coronariană, sunt folosite pentru a descrie funcția microvasculară pentru a identifica cazurile de MVA. Printre modalitățile imagistice neinvazive, ***ecocardiografia Doppler transtoracică*** a fost utilizată ca mijloc neinvaziv pentru măsurarea fluxului sangvin coronarian, dar se limitează la evaluarea arterei LAD și este afectată de variabilitatea ridicată inter- și intraoperator.

O evaluare mai directă și mai precisă a funcției microvasculare se bazează pe măsurarea fluxului sangvin miocardic (MBF). Acest lucru se realizează în mod obișnuit prin ***imagistica de perfuzie miocardică PET-CT***, care permite cuantificarea MBF (exprimată în mililitri pe minut per gram de miocard) și a rezervei de flux miocardic (MFR). Acesta din urmă reflectă amploarea creșterii MBF care poate fi realizată prin vasodilatație coronariană maximă conferită de vasodilatatoare, cum ar fi adenozina sau regadenosona. Deoarece microvasculatura determină în primul rând rezistența vasculară, MFR măsoară capacitatea microvasculară de a răspunde la un stimul și, prin urmare, reprezintă funcția vaselor mici. Un MFR mai mic de 2,0 (2,5 pentru BAC nonobstructiv) este adesea considerat anormal pentru PET.

Recent, CMR cantitativă a fost propusă ca o tehnică emergentă pentru evaluarea disfuncției microvasculare prin cuantificarea MBF, dar este în prezent limitată la centrele cu experiență. Perfuzia miocardică cantitativă poate fi realizată și prin ecocardiografia miocardică de contrast (MCE), care evaluează fluxul sangvin capilar, iar capilarele cuprind 90 % din microvasculatură. Măsurarea MBF în repaus și în timpul hiperemiei permite calcularea rezervei MBF, care este asociată cu severitatea stenozelor coronariene la pacienții cu angină stabilă.

Angiografia coronariană invazivă a suferit progrese semnificative de-a lungul timpului și este o tehnică angiografică care oferă informații nu doar despre particularitățile anatomice și prezența aterosclerozei coronariene și a obstrucțiilor luminale ale arterelor coronare epicardice (Figura 9.6). Cu ajutorul acestei tehnici se pot determina și consecințele funcționale ale acestor obstrucții asupra

fluxului sangvin coronarian [FFR și raportul instantaneu fără undă (iFR)] prin măsurarea directă a presiunii sangvine coronariene sau prin calcularea scăderii presiunii coronariene într-o stenoză bazată pe două sau pe mai multe proiecții angiografice. În plus, noile tehnologii permit măsurarea CFR și a rezistenței microvasculare și au fost introduse protocoale pentru testarea prezenței vasospasmului coronarian.

Angiografia coronariană invazivă (ICA) cu evaluarea presiunii coronariene disponibilă este indicată la pacienții cu o probabilitate clinică foarte mare (>85%) de apariție a bolii coronariene obstructive, în special la cei cu simptome severe refractare la tratamentul antianginos, cu angină sau cu dispnee caracteristică la un nivel scăzut de efort, sau cu disfuncție a ventriculului stâng, sugerând CAD obstructiv extins. Angiografia coronariană invazivă cu evaluarea presiunii coronariene este, de asemenea, indicată dacă evaluarea neinvazivă sugerează un risc mare de eveniment, de ex., CCTA indică ≥50 % stenoză principală stângă sau ≥70 % stenoză LAD proximală cu BAC cu un singur sau cu două vase sau ≥ 70%, BAC proximală cu trei sau când orice test de stres arată ischemii inductibile moderate până la severe sau când simptomele sunt foarte sugestive pentru BAC obstructivă. În toate situațiile enumerate, evaluarea presiunii ICA/coronariane este efectuată pentru stratificarea suplimentară a riscului și pentru a determina o abordare potențială de revascularizare.

La pacienții cu suspiciune de ANOCA/INOCA la care evaluarea presiunii ICA/coronariene nu dezvăluie BAC epicardică semnificativă, investigații invazive suplimentare, inclusiv indicele rezistenței microcirculatorii (IMR), CFR și, dacă este necesar, testarea la vasoreactivitate invazivă folosind Ach (sau Ergonovină) poate fi efectuată o „testare funcțională coronariană invazivă" (ICFT) completă.

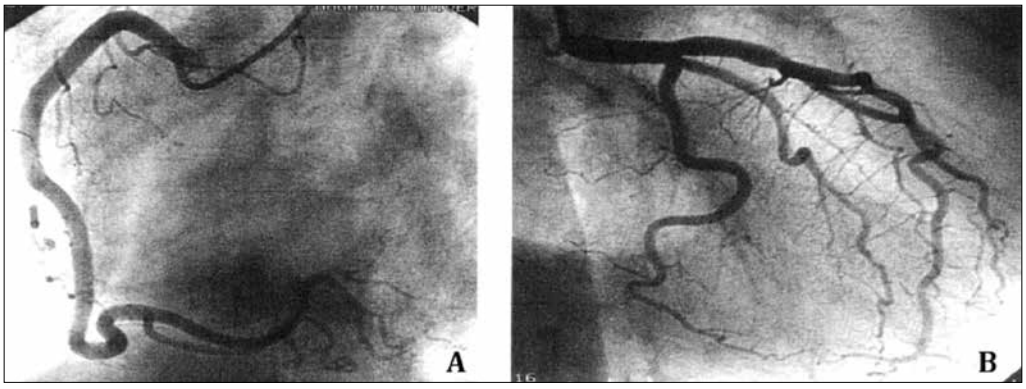


Figura 9.6. Imagini angiografice de contrastare a arterei coronare drepte (A) și stângi (B)

Efectuarea ICA nu este scutită de potențiale complicații. Având în vedere că cateterismul de diagnostic femural a fost asociat cu o rată ridicată (0,5 %–2,0%) de complicații majore, în principal sângerări care necesită transfuzii de sânge, accesul radial este acum accesul standard atunci când este posibil. Accesul radial a fost asociat cu o mortalitate redusă și o sângerare majoră redusă, permițând în același timp deambularea rapidă. Totuși, rata compozită de deces, IM sau accident vascular cerebral prin acces radial este de ordinul 0,1 % – 0,2 %. Decizia de a efectua ICA ar trebui să echilibreze beneficiile și riscurile, precum și potențialele consecințe terapeutice ale investigației, care ar trebui să facă parte din procesul de luare a deciziilor clinice partajate. Pacienții trebuie să fie informați în mod adecvat despre aceste aspecte înainte de procedură.

Evaluarea funcțională a severității stenozei epicardice pentru a ghida revascularizarea coronariană este recomandată atunci când testele de stres noninvazive sunt neconcludente sau nu sunt efectuate sau identificarea arterei responsabile de ischemie în timpul ICA este dificilă, în special în cazurile cu BAC multivasale sau cu stenoze coronariene de severitate intermediară (de obicei, în jur de 40 % – 90 % pentru trunchiul principal non-stâng) sau stenoză 40 % – 70 % pentru stenozele trunchiului principal stâng după estimare vizuală.

Evaluarea disfuncției microvasculare. În timpul procedurii de angiografie coronariană invazivă se va administra nitroglicerină, apoi adenozină pentru a evalua vasodilatația independentă de endoteliu [CFR, IMR și rezistența hiperemică la viteza miocardică (HMR)]. Rezerva de flux coronarian poate fi calculată utilizând termodiluție în bolus (ca timp de tranzit de bază împărțit la timpul de tranzit hiperemic) sau termodiluție continuă (ca raport dintre debitul coronarian absolut hiperemic și de repaus) sau viteza de curgere Doppler (viteza de curgere hiperemică împărțită la viteza de curgere de bază). Indicele rezistenței microcirculatorii (IMR) este calculat ca produsul presiunii coronariene distale la hiperemie maximă înmulțit cu timpul mediu de tranzit hiperemic. Creșterea IMR (≥25 U) indică o disfuncție microvasculară. Este important de reținut că măsurătorile continue derivate din termodiluție au arătat o reproductibilitate mai mare decât măsurători similare derivate din termodiluția în bolus. Indicele de rezistență microvasculară coronariană (angio-IMR) derivat din angiografie permite evaluarea microcirculației fără utilizarea firelor intracoronare.

Testarea vasoreactivității explorează mecanismele dependente de endoteliu ale disfuncției microvasculare coronariene (CMD) și tulburările de tonus vasomotor epicardic și microvascular. Cea mai stabilită abordare pentru testarea vasoreactivității coronariene este prin perfuzia intracoronară de acetilcolină (Ach), deși au fost propuse și alte substanțe precum ergonovina.

De reținut! O actualizare semnificativă este recomandarea (clasa 1, nivelul de evidență b) pentru testarea funcțională coronariană invazivă în laboratorul

de cateterism pentru a confirma sau exclude diagnosticul de CAD obstructivă sau angină pectorală cu artere coronare non-obstructive. Metodele bazate pe viteza fluxului Doppler și termodiluție sunt utilizate pentru a evalua rezerva de flux coronarian și rezistența microvasculară, în timp ce testarea provocatoare coronariană cu acetilcolină este standardul de aur pentru evaluarea tulburărilor vasomotorii coronariene.

9.5. Algoritm de diagnosticare și de selectare a testelor adecvate

După estimarea probabilității pretest de BAC epicardică obstructivă pe baza modelului RF-CL (Figura 9.4), testele de diagnostic ulterioare depind de scenariul clinic, de starea generală, de calitatea vieții pacientului, de prezența comorbidităților, de disponibilitatea locală și de expertiză pentru diferite tehnici de diagnosticare și, important, de așteptările și de preferințele pacienților.

La pacienții cu comorbidități severe sau fragilitate severă sau QoL (en. – Quality of Life, trad. calitatea vieții) foarte scăzută, care toate contribuie la o speranță de viață limitată, la care revascularizarea este considerată inutilă, diagnosticul de SCC poate fi pus clinic și gestionat doar cu terapie medicală, și cu modificări ale stilului de viață. Dacă diagnosticul SCC este incert, la astfel de pacienți stabilirea unui diagnostic folosind imagistica funcțională neinvazivă pentru ischemia miocardică înainte de tratament este rezonabilă. Ajustarea individuală a probabilității clinice trebuie întotdeauna luată în considerare pe baza scenariului clinic SCC, inclusiv rezultatele ECG și ecocardiografice. Testele de diagnostic suplimentare pot fi amânate la pacienții cu o probabilitate foarte scăzută (≤ 5%) de apariție a bolii coronariene obstructive (Figura 9.8).

Pe baza modelului Scorul de calciu al arterei coronare (CACS) + model de probabilitate clinică ponderată în funcție de factorul de risc (RF-CL) – CACS-CL (Figura 9.7), la pacienții cu o probabilitate scăzută (>5 %–15 %) de apariție a BAC obstructivă, poate fi considerată reestimarea probabilității de BAC obstructivă reclasificată pe baza CACS de la o probabilitate scăzută la foarte scăzută (< 5%) de BAC obstructive. În schimb, dacă CACS este mare și există constatări clinice care indică faptul că modelul RF-CL subestimează probabilitatea de CAD obstructivă, ar trebui selectate teste de diagnostic suplimentare pe baza probabilității clinice ajustate și a încărcăturii de calciu coronarian. Este important de reținut că pacienții cu o probabilitate foarte scăzută și scăzută (≤15 %) de apariție a bolii coronariene obstructive constituie aproximativ 85 % dintre persoanele cu simptome de novo suspectate de SCC. Majoritatea pot fi tratate conservator, fără a fi nevoie de teste suplimentare, deoarece nu au stenoze sau BAC non-obstructive cu o incidență foarte scăzută a evenimentelor pe termen lung.

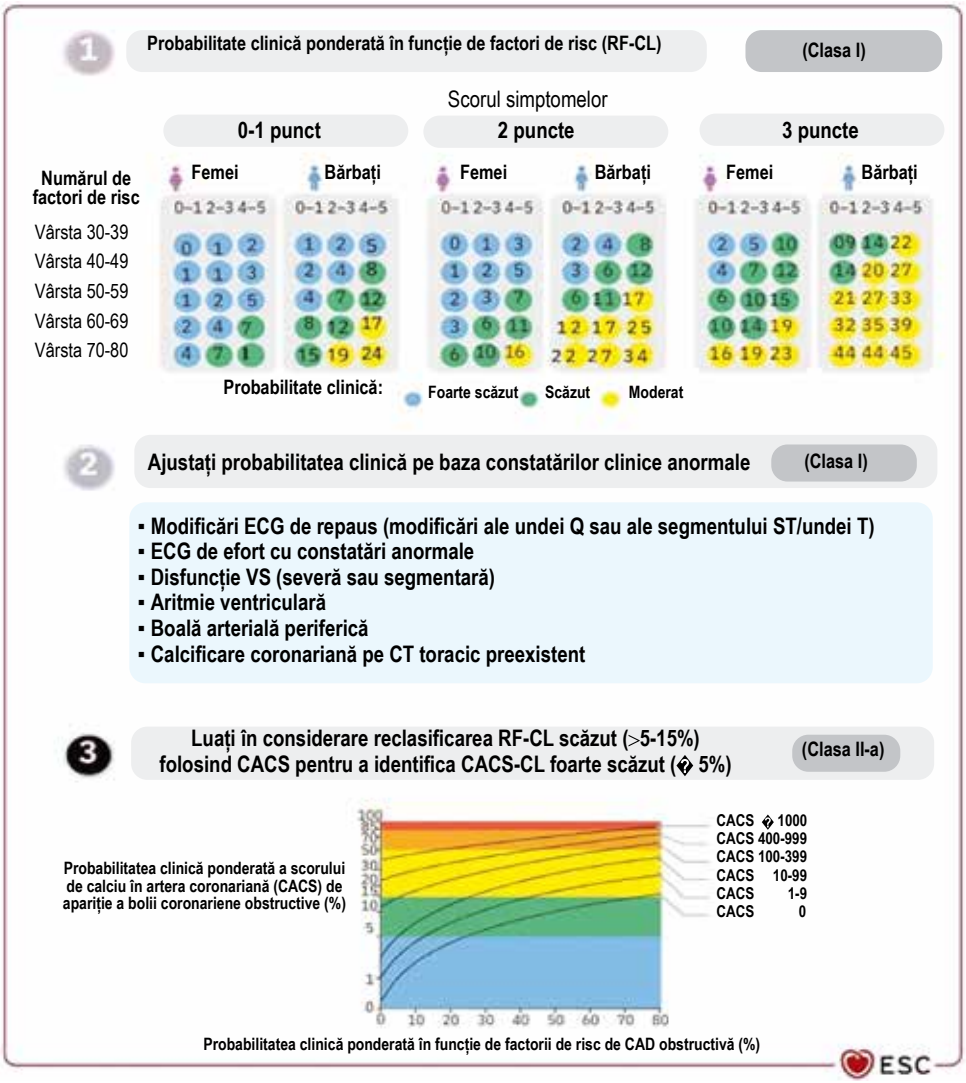


Figura 9.7. Ajustarea și reclasificarea probabilității clinice estimate de boală coronariană obstructivă

Persoanele cu o probabilitate moderată sau mare (>15%–85%) de apariție a bolii coronariene obstructive trebuie îndrumate pentru imagistică anatomică sau funcțională neinvazivă pentru a stabili diagnosticul și a evalua riscul pentru evenimente cardiace viitoare. Există un sprijin tot mai mare pentru utilizarea angiografiei coronariene computerizată (CCTA) ca test de primă linie în grupul cu o probabilitate scăzută sau moderată (15 %–50 %). Având în vedere prevalența scăzută a BAC în acest grup de pacienți, CCTA este cea mai eficientă metodă de diagnosticare pentru a exclude BAC obstructiv. Mai mult, pe lângă puterea sa

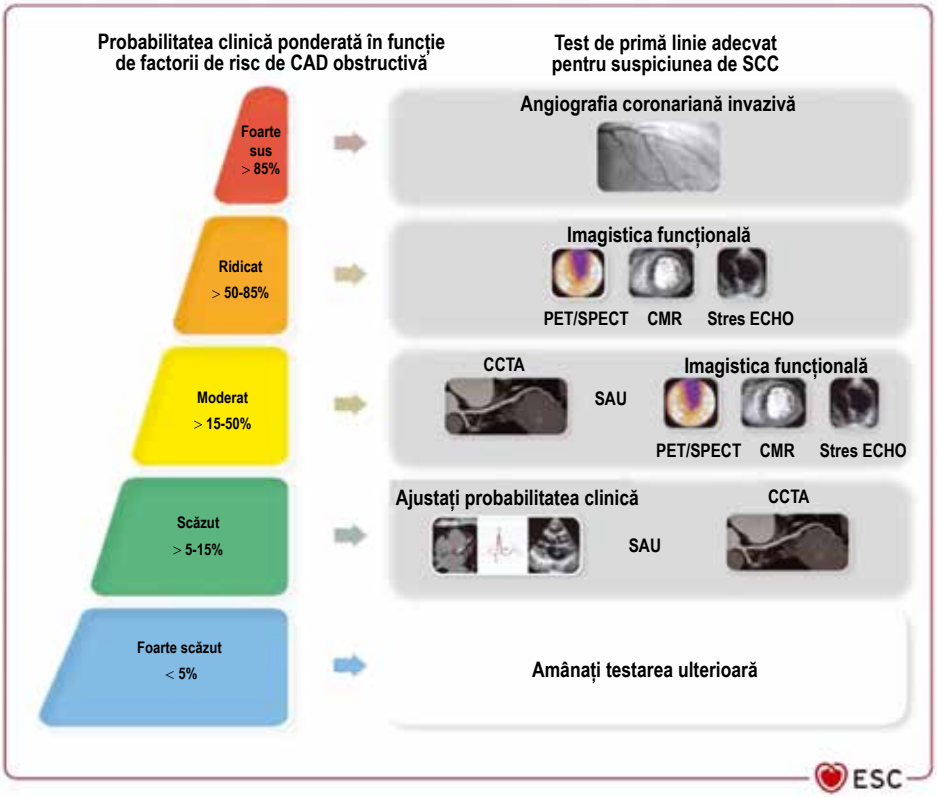


Figura 9.8. Testare adecvată de primă linie la indivizi simptomatici cu suspiciune de sindrom coronarian cronic. CAD, boala coronariană, CCS

de a exclude BAC, CCTA oferă vizualizarea directă a BAC neobstructivă, care poate declanșa intensificarea măsurilor preventive. Utilizarea CCTA ca test de primă linie este susținută de studii mari, randomizate, care arată echivalența rezultatelor de sănătate cu testarea funcțională și chiar superioritate în comparație cu îngrijirea obișnuită folosind ECG de efort.

La pacienții cu o probabilitate clinică foarte mare (≥85%) de BAC obstructivă, simptome care nu răspund la terapia medicală, sau cu angină la un nivel scăzut de efort și o evaluare clinică inițială (inclusiv ecocardiograma și, la pacienții selectați, ECG de efort) care indică un risc ridicat de eveniment, trecerea direct la angiografia coronariană invazivă (ICA) fără teste de diagnostic suplimentare este o opțiune rezonabilă. În astfel de circumstanțe, indicația de revascularizare a stenozelor cu o reducere a diametrului <90% trebuie ghidată de evaluarea presiunii coronariene.

Imagistica funcțională trebuie selectată ca test de primă linie dacă se dorește informații despre ischemia miocardică, viabilitatea sau boala microvasculară. Testele pentru detectarea ischemiei au o putere de reglare mai bună în com-

parație cu CCTA și, prin urmare, ar trebui selectate dacă există o probabilitate moderată-înaltă (>15-85%) de BAC obstructivă. Mai mult, testele imagistice funcționale depășesc limitările CCTA în anumite grupuri (pacienți mai în vârstă cu calcificări coronariene mai extinse, fibrilație atrială și alte situații cu ritm cardiac neregulat sau rapid, insuficiență renală sau alergie la contrast iodat) și evită expunerea la radiații ionizante la persoanele tinere și la cei suspectați de ANOCA/INOCA.

Diagnosticul diferențial al anginei pectorale se bazează pe durerea toracică și trebuie diferențiată de durerea în pericardită – accentuată de tuse, inspir profund, modificarea poziției corpului și nu se ameliorează cu nitroglicerină, iar distingerea frecăturii pericardice sugerează diagnosticul real; disecția de aortă – durere toracică foarte violentă, intensitate maximă de la debut, iradiază în spate și este frecvent asociată cu HTA; insuficiență aortică – semne neurologice sau deficit periferic intermitent de puls arterial, evaluarea ecocardiografică, CT sau RMN cardiacă; durere pleuretică (tumori mediastinale, pleurite, pleurezii, pneumotorax, tromboembolism pulmonar, infarct pulmonar) – se exacerbează în timpul mișcărilor respiratorii și uneori se asociază cu frecătură pleurală; traheobronșită: arsură retrosternală accentuată de tuse; patologie gastrointestinală (reflux/spasm esofagian, colica biliară, ulcer gastric/duodenal, pancreatită) – durerea este în relație cu alimentația și poate fi ameliorată de alimente cu proprietăți antiacide; patologie musculo-scheletică: sindroame costosternale (sindrom Tietze/costocondrite) – durerea durează secunde/ore și este reprodusă prin apăsare; artrita umărului – durerea este reprodusă/accentuată de mișcarea acestuia; radiculite cervicale – durere localizată precordial, accentuată de inspir profund/mișcările toracelui, durează zile/ore; tulburări emoționale – înțepături/apăsare toracică cu localizare retrosternală sau precordială, durează câteva ore și se corelează cu oboseala/stresul emoțional.

Atunci când se evaluează riscul de evenimente CV la pacienții cu SCC, clinicienii ar trebui să aleagă o abordare integrativă, luând în considerare factorii de risc, comorbiditățile, disfuncția VS, severitatea ischemiei miocardice, numărul de artere coronare semnificativ stenozate funcțional și caracteristicile plăcii coronare, care sunt probabil factori interrelaționați care afectează prognosticul general al pacienților.

De reținut! O abordare diagnostică în patru etape, etapizată, este recomandată pentru persoanele cu suspiciune de SCC prin utilizarea modelului de probabilitate clinică ponderată cu factorii de risc pentru a estima probabilitatea pre-test a bolii coronariene epicardice obstructive (BAC). Acest sistem de scor încorporează mai multe variabile, inclusiv sexul, vârsta, simptomele anginei pectorale și factorii de risc cardiovascular (CV), cu ajustări bazate pe caracteristici specifice

individuale (de exemplu, boală arterială periferică, ECG de repaus, ecocardiografie sau calcificări vasculare).

Tabelul 9.3. Prezentare generală a testelor noninvazive utilizate ca prima linie în evaluarea persoanelor cu sindrom coronarian cronic suspectat

	Principalele ținte imagistice în SCC	**Cerințe**	**Limite**
Imagistică anatomică			
CCTA	Ateroscleroză (obstructivă și non-obstructivă) arterelor coronare	Contrast iodat Radiație Premedicație: • Beta blocante sau ivabradine pentru controlul frecvenței cardiace • Nitroglicerină pentru vasodilatație adecvată	Funcție renală sever afectată Alergie documentată la contrast iodat Tahiaritmie refractară la beta-blocante Expunere la radiație (în special la femeile tinere)
SPECT/CT PET/CT	Ateroscleroză, scorul de calciu artere coronare	Radiație	Expunere la radiație (în special la femeile tinere)
Imagistică funcțională			
Ecocardiografie de stres	FEVS și volume		Ferestre ecografice cu vizualizare redusă
	Anomalii de mișcare a peretelui Perfuzia miocardică Rezerva de flux coronarian	Efectuată cu exercițiu fizic, dobutamină și vasodilatatoare Contrast ecografic pentru îmbunătățirea calității imaginii și evaluarea perfuziei	Ferestre ecografice cu vizualizare redusă Contraindicații la agentul de stres
RMN cardiac	FEVS și volume		Dispozitive metalice incompatibile cu RMN Claustrofobie severă
	IM (cicatrice)	Contrast paramagnetic	Dispozitive metalice incompatibile cu RMN Claustrofobie severă Hemodializă
	Ischemie/flux sanguin	Stres cu vasodilatator + contrast paramagnetic	Dispozitive metalice incompatibile cu RMN Claustrofobie severă Contraindicații la agentul de stres Hemodializă
	Anomalii de mișcare a peretelui	Stres inotrop (dobutamină)	Dispozitive metalice incompatibile cu RMN Claustrofobie severă Contraindicații la agentul de stres

SPECT	FEVS și volume Ischemie/viabilitate	Stres cu vasodilatator sau exercițiu fizic Trasor radioactiv	Contraindicații la agentul de stres Expunere la radiație (în special la femeile tinere)
PET	FEVS Ischemie/flux sanguin Viabilitate	Stres cu vasodilatator Trasor radioactiv (13N-amoniac, 15O-apă, 82Rb)	Contraindicații la agentul de stres Expunere la radiație (în special la femeile tinere)

Notă. *SCC – sindrom coronarian cronic; CCTA – angiografie coronariană prin tomografie computerizată; RMN cardiac – rezonanță magnetică cardiacă; CT – tomografie computerizată; Eco – ecocardiografie; FEVS – fracția de ejecție a ventriculului stâng; IM – infarct miocardic; PET –, tomografie cu emisie de pozitroni; SPECT – tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici*

9.6. Tratament, prognostic, perspective pentru viitor

Obiectivele majore ale tratamentului sindroamelor coronariene cronice sunt ameliorarea calității vieții pacienților și prevenirea complicațiilor (angină instabilă, infarct miocardic, aritmii, insuficiență cardiacă, deces) care limitează supraviețuirea pe termen lung. În vederea atingerii acestor obiective se impune educația/familiarizarea pacientului cu modificarea stilului de viață, controlul factorilor de risc cardiovascular, tratamentul medicamentos și revascularizarea miocardică (intervențională sau chirurgicală) atunci când există dovezi de persistență a ischemiei miocardice inductibile. Educația/familiarizarea bolnavului facilitează pe termen lung complianța și aderența pacientului la modificările stilului de viața și la alimentație sănătoasă.

Tratamentul nonfarmacologic (Tabelul 9.4). Stilul de viață este extrem de important, iar implementarea unui comportament sănătos (renunțarea la fumat, activitatea fizică, dieta sănătoasă, menținerea unei greutăți optime a corpului) reduce semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare și de deces chiar și în prevenție secundară, beneficiile fiind evidente cel mai devreme după șase luni de la un eveniment și a măsurilor terapeutice recomandate.

Este necesară familiarizarea cu acțiunile ce trebuie întreprinse în caz de criză anginoasă prin întreruperea activității ce a provocat angina și utilizarea nitraților sublingual. Pacientul trebuie să cunoască efectele secundare ale nitraților și să solicite asistență medicală, dacă simptomele anginoase persistă și după 10-20 de minute de repaus și/sau dacă nu sunt ameliorate de nitrații administrați sublingual.

Este importantă combaterea factorilor de risc prin abandonarea fumatului, adoptarea unei diete sărace în grăsimi saturate, hipocalorice și/sau hipoglucidice (pe fundal de dislipidemie, obezitate, diabet zaharat (DZ)), consumul moderat de alcool și practicarea sistematică a exercițiului fizic (cel puțin 30 de minute în zi de activitate fizică continuă). Se impune corectarea anemiei și a hipertiroidiei

precum și tratarea DZ și a HTA. La pacienții cu DZ sau cu afecțiuni renale, valoarea țintă a tensiunii arteriale sistemice va fi de < 130/80 mmHg.

De reținut! Sprijinul psihologic și reabilitarea cardiacă bazată pe exerciții fizice sunt piloni cheie ai prevenției secundare a SCC, cu dovezi solide care arată o reducere a ratelor mortalității. Este interesant de menționat că atingerea și menținerea unei greutăți sănătoase este un obiectiv principal pentru pacienții cu SCC, deoarece are un impact pozitiv asupra rezultatelor clinice, îmbunătățește controlul factorilor de risc și sporește calitatea vieții. Pentru pacienții care nu ating obiectivele de greutate, se poate lua în considerare intervenția farmacologică cu agoniști ai receptorilor peptidici-1 de tip glucagon.

Tratamentul farmacologic. Tratamentul optim poate fi definit ca tratamentul care poate controla satisfăcător simptomele și să prevină evenimentele cardiovasculare asociate SCC, cu aderență maximă din partea pacienților și cu efecte adverse minime, iar terapia medicamentoasă trebuie adaptată caracteristicilor pacienților și preferințelor acestora.

Tratamentul medicamentos inițial constă din medicație antianginoasă (beta-blocantele sau blocantele de canale de calciu sunt de prima alegere) și medicamente pentru prevenția secundară (antiplachetare, statine). Alegerea depinde de toleranța raportată la profilul pacientului și la comorbiditățile acestuia, de interacțiunile medicamentoase și de preferințele pacientului. Indiferent de strategia inițială, răspunsul la terapia inițială ar trebui să fie reevaluat după două-patru săptămâni de la inițierea tratamentului.

Tabelul 9.4. Aspecte practice privind consilierea și intervenția în stilul de viață

Subiect	**Recomandări și obiectivele tratamentului nonfarmacologic la pacienții cu SCC stabilit**
Consilierea privind stilul de viață	
Imunizarea	• Vaccinarea împotriva gripei, a bolii pneumococice și a altor infecții răspândite, de ex. COVID 19
Calitatea somnului	• Tratați tulburările de respirație legate de somn.
Activitatea sexuală	• Bărbați și femei: risc scăzut pentru pacienții stabili care nu sunt simptomatici la niveluri de activitate scăzute până la moderate. • Bărbați: inhibitorii PDE-5 sunt în general siguri, nu trebuie administrați în combinație cu medicamente cu nitrați din cauza riscului de hipotensiune arterială severă.
Aspecte psihosociale	• Evitarea stresului psihosocial • Tratați depresia și anxietatea prin intervenții psihologice sau farmacologice.
Mediu/poluare	• Evitați fumatul pasiv • Reduceți zgomotul ambiental • Evitați expunerea la aer poluat.

Intervenții în stilul de viață pentru controlul factorilor de risc

Fumatul și abuzul de substanțe	• Utilizați strategii farmacologice și comportamentale pentru a ajuta la renunțarea la fumat. • Evitați țigările electronice • Abțineți-vă de la abuzul de substanțe
Obezitatea și supraponderalitatea	• Obțineți și mențineți o greutate sănătoasă (IMC 18.5–25 kg/m^2) • Reduceți greutatea prin aportul de energie recomandat și creșterea activității fizice, prin intervenții farmacologice/chirurgicale la pacienții selectați.
Hiperlipidemia	• Se recomandă obiectivul final de LDL-Col de <1,4 mmol/L (55 mg/dL) și o reducere ≥50% a LDL-Col față de valoarea inițială recomandată.
Diabetul zaharat	• HbA1c < 7.0% (53 mmol/mol)
Hipertensiunea arterială	• TAs 120–129 mmHg, cu condiția ca tratamentul antihipertensiv să fie bine tolerat
Dieta și consumul de alcool	• Limitați consumul de alcool la <100 g/săptămână • Dietă bogată în legume, fructe și cereale integrale (dieta mediteraneana) • Limitați grăsimile saturate la <10% din aportul total de calorii
Activitate fizică și exerciții fizice	• 30–60 min de activitate fizică moderată >5 zile/săptămână • Reduceți timpul sedentar și angajați-vă într-o activitate cel puțin ușoară pe tot parcursul zilei.

***Notă**. IMC – indicele masei corporale, SCC – sindrom coronarian cronic; COVID-19 – boala cu coronavirus 2019; HbA1c- hemoglobină glicată; LDL-Col – lipoproteine cu densitate joasă.; PDE-5 – fosfodiesteraza-5; TAs – tensiunea arterial sistolică.*

De reținut! Ghidurile ESC din 2024 subliniază importanța luării deciziilor comune între medici și pacienți. Medicii sunt încurajați să adapteze planurile de tratament la preferințele, capacitățile și costurile asistenței medicale individuale, depunând eforturi pentru a simplifica schemele de administrare a medicamentelor, acolo unde este posibil. În plus, ghidurile recomandă programe de educație pe tot parcursul vieții, pentru a spori aderența pe termen lung la stiluri de viață sănătoase și la medicație.

Antianginoasele, utilizate pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu angină pectorală stabilă, se clasifică în câteva subcategorii: nitrați, beta-blocante, blocante de calciu, activatori ai canalelor de potasiu, inhibitori ai nodului sinusal și agenți metabolici (Figura 9.9). Selectarea medicației antiischemice pentru tratamentul pacienților cu sindroame coronariene cronice trebuie să fie adaptată în funcție de frecvența cardiacă, tensiunea arterială și funcția ventriculului stâng.

Nitrații cu acțiune scurtă sunt recomandați pentru angina de efort. Comprimatele administrate sublingual și spray-ul cu nitroglicerinăsunt recomandate pentru cuparea crizei anginoase apărute la efort. Spray-ul cu nitroglicerină acționează mai rapid decât administrarea sublinguală. La debutul simptomelor anginoase, pacientul trebuie să stea în poziție șezândă (în ortostatism este favo-

rizată apariția sincopei, iar în clinostatism este favorizată întoarcerea venoasă și presarcina), să administreze nitroglicerină (0,3-0,6 mg comprimat sublingual, nu înghițit, sau 0,4 mg spray pulverizat la nivelul limbii, fără a fi înghițit) la fiecare cinci minute până când durerea dispare sau până la maximum 1,2 mg într-un interval de 15 minute. Dacă angina persistă în acest interval de timp, este necesar ajutor medical imediat. Nitroglicerina poate fi administrată profilactic, înaintea unei activități fizice care este cunoscută că provoacă angină.

Nitrații cu acțiune lungă, precum nitroglicerină transdermică, Isosorbid dinitrat, Isosorbid mononitrat, trebuie să fie considerați ca terapie de linia a doua pentru ameliorarea anginei atunci când terapia inițială cu betablocant sau blocant de calciu non-dihidropiridinic este contraindicată sau nu este tolerată și nu poate controla simptomele. Administrați pe perioade lungi, nitrații cu acțiune lungă provoacă toleranță cu scăderea eficacității care necesită pauză sau scăderea dozei în administrare pentru 10-14 ore. Este esențială titrarea dozei în cazul tuturor formelor farmaceutice pentru a obține controlul adecvat al simptomelor la o doză tolerabilă. Cele mai întâlnite reacții adverse sunt hipotensiunea, cefaleea și înroșirea feței. Contraindicații sunt: cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, stenoza aortică valvulară severă, administrarea concomitentă de inhibitori de fosfodiesterază (sildenafil, tadalafil, vardenafil) sau riociguat.

Beta-blocantele reduc din consumul miocardic de oxigen datorită efectului de reducere a frecvenței cardiace în repaus, prin scăderea inotropismului, a debitului cardiac și a tensiunii arteriale. Prin prelungirea diastolei, secundară bradicardiei, crește și timpul de perfuzie diastolică a arterelor coronare și, respectiv, perfuzia miocardică a zonelor ischemice. Aceste preparate reduc conducerea atrioventriculară și activitatea ectopică cardiacă, iar la pacienții postinfarct miocardic reduc cu 30 % riscul de deces.

Cele mai utilizate în angina pectorală sunt beta-blocantele care blochează preferențial receptorii beta 1 cardiaci: Metoprololul, Bisoprololul și Nebivololul, dar și Carvedilolul, care are și acțiune alfa 1 blocantă. Nebivololul și Bisoprololul sunt eliminați, în special, pe cale renală, iar Carvedilolul și Metoprololul – pe cale hepatică, motiv pentru care aceștia din urmă sunt preferați la pacienții cu afectare renală.

Dozele de inițiere sunt de 50-100 mg/zi pentru Metoprolol, 2,5-5 mg/zi pentru Bisoprolol, 6,25-12,5 mg/zi pentru Carvedilol, divizate în una-două prize. Doza poate fi crescută progresiv, în funcție de valorile tensionale și de frecvența cardiacă, până la atingerea alurii ventriculare țintă. Doza de beta-blocant trebuie ajustată pentru a menține alura ventriculară între 55 și 60 bpm în repaus, iar oprirea tratamentului trebuie făcută treptat.

Principalele efecte adverse ale beta-blocantului sunt fatigabilitate, bradicardie, bloc atrio-ventricular, bronhospasm, vasoconstricție periferică, hipotensiune posturală, impotență și mascarea simptomelor de hipoglicemie.

Beta-blocantele ar trebui administrate în primele 24 ore de la internare tuturor pacienților care nu au contraindicații: semne de insuficiență cardiacă, fracție de ejecție a ventriculului stâng sever diminuată, risc crescut de șoc cardiogen sau astm bronșic, interval PR > 0,24 secunde, bloc atrioventricular de gradul II sau III.

Blocanții canalelor de calciu au acțiune antianginoasă prin efectul lor vasodilatator, prin blocarea influxului de calciu în celula musculară. În funcție de acțiunea lor, se divid în dihidropiridine, cu acțiune predominant vasculară, și non-dihidropiridine care pe lângă efectul vascular, au și acțiune cardiacă importantă – inotropă, cronotropă și dromotrop negativă. În cazul anginei pectorale stabile se recomandă, în special, utilizarea blocantelor de calciu non-dihidropiridinice, cum sunt verapamilul și diltiazemul, care controlează angina cu aceeași eficiență ca beta-blocantele, dar, spre deosebire de acestea, nu prelungesc supraviețuirea.

Doza recomandată pentru Diltiazem este 120-360 mg/zi, Verapamil – 160-480 mg/zi, Amlodipină, 5-10 mg/zi, Lercanidipină – 10-20 mg/zi, în funcție de frecvența cardiacă și, respectiv, de tensiunea arterială.

Blocanții canalelor de calciu de tip dihidropiridinic, precum Amlodipina, Felodipina, Lercanidipina, pot fi utilizate împreună cu beta-blocantele în cazul pacienților hipertensivi. Nu se asociază diltiazem sau verapamil cu blocantele beta-adrenergice din cauza riscului crescut de bradicardie severă sau de precipitare a insuficienței cardiace.

Activatorii canalelor de potasiu, reprezentați de Nicorandil, au ca mecanism de acțiune o vasodilatație similară nitraților. Este recomandat ca medicament de linia a doua la pacienții cu sindrom coronarian cronic, având dovezi pentru efectul de reducere a deceselor, a infarctului miocardic acut și a spitalizărilor pentru angina pectorală stabilă în asociere cu alte medicamente. Efectele adverse includ greață, vome și ulcerații severe la nivelul cavității bucale, intestinale sau a altor mucoase.

Inhibitorii nodului sinusal reprezintă o alternativă la pacienții intoleranți la beta-blocante, reducând frecvența cardiacă prin inhibiția directă a canalelor If la nivelul nodului sinusal. Reprezentantul acestei clase este Ivabradina, care s-a dovedit la fel de eficientă ca și beta-blocantele în reducerea simptomelor anginoase. Ivabradina a fost recomandată ca medicament de linia a doua în cazul pacienților cu sindrom coronarian cronic.

Agenții metabolici, precum Trimetazidina și Ranolizina, se utilizează ca terapie de rezervă în angina pectorală stabilă, refractară la celelalte clase terapeutice, fiind recomandate ca tratament de linia doua în cazul pacienților cu angină refractară în pofida tratamentului antianginos cu beta-blocant, cu blocanți ai canalelor de calciu și/sau nitrat cu durată lungă de acțiune. Asociați cu beta-blocant în doza de 35 mg de două ori pe zi au demonstrat ameliorarea ischemiei miocardice indusă de efort. Sunt contraindicate în boala Parkinson și în tulburările de mișcare cum ar fi tremorul, rigiditatea musculară, tulburările de mers, sindromul picioarelor neliniștite. Ranolazinum este un inhibitor selectiv al curenților tardivi de sodiu.

Efectele adverse includ vertije, grețuri, constipație, alungirea intervalului QT și trebuie utilizate cu precauție în cazul pacienților cu QT lung sau care sunt sub tratament cu medicamente care cresc intervalul QT.

Utilizarea Alopurinolului este asociată cu reducerea riscului de infarct miocardic acut la bătrâni, în special când este utilizat mai mult de doi ani. Administrarea a 600 mg/zi de Alopurinol a crescut timpul până la subdenivelarea segmentului ST și apariția anginei.

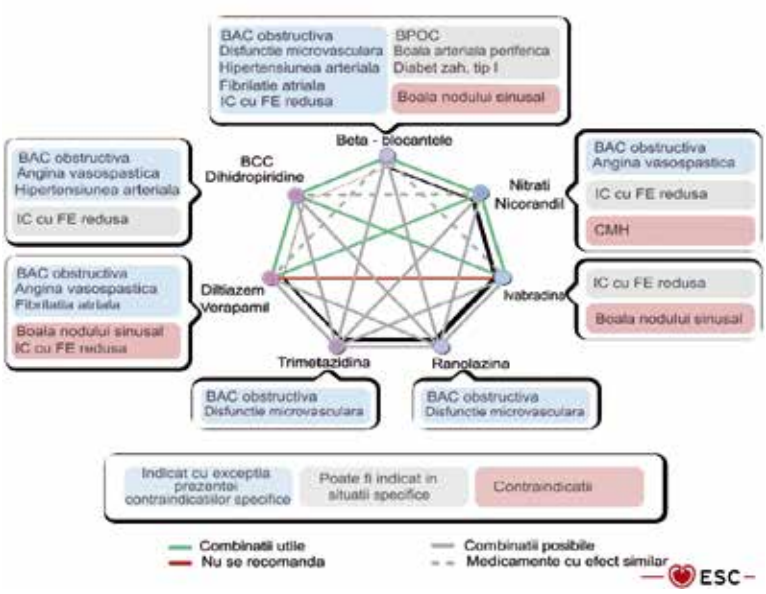


Figura 9.9. Combinații de medicamente antianginoase.
Notă. BAC – boala arterială coronariană; BCC –, blocanții canalelor de Ca; BPOC – bronho pneumopatia cronică obstructivă; CMH – cardiomiopatia hipertrofică; IC FEr – insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție redusă

Schema din Figura 9.9 prezintă combinații utile (linii verzi), combinații care nu sunt recomandate (linii roșii), combinații posibile (linii albastre continue) și medicamente cu efecte similare (linii albastre întrerupte), care pot fi combinate în indicații selectate: IC FEr (Ivabradină și beta-blocant), fibrilație atrială (Diltiazem/Verapamil și beta-blocant), angină vasospastică (BCC dihidropiridinic și nitrați).

Antiagregantele plachetare, reprezentate de *Acidum acetylsalicylicum* (aspirină), actionează prin inhibarea ireversibilă a ciclooxigenazei 1 de la nivelul trombocitelor și implicit blochează formarea tromboxanului. Se administrează în doze de 75-150 mg. Pentru a preveni recurența sângerărilor gastrointestinale la pacienții cu această patologie, antiagregantele se vor asocia cu inhibitori ai pompei de protoni. Clopidogrelul, un derivat de tienopiridină, se administrează în doză de 75 mg/zi (după încărcare cu 600 mg), în caz de alergie la aspirină sau în asociere cu aceasta în cazul implantelor intravasculare de tipul stenturilor sau în sindroamele coronariene acute.

De reținut! Ghidurile actualizate integrează noi dovezi privind prevenția secundară optimă a terapiei antiplachetare în SCC. Monoterapia cu clopidogrel este acum recomandată ca o alternativă sigură la monoterapia cu aspirină.

Terapia dublă antiplachetară (DAPT) cu aspirină și un inhibitor oral de P2Y12 (Clopidogrel/Prasugrel) este baza tratamentului antitrombotic după infarct miocardic și/sau PCI. Reprezentanții mai noi ai clasei de lienopiridine – Prasugrel, Ticagrelor – asigură o inhibiție mai puternică și mai rapidă a activității plachetare, și o rată mai scăzută de non-responderi decât Clopidogrelul (Figura 9.10).

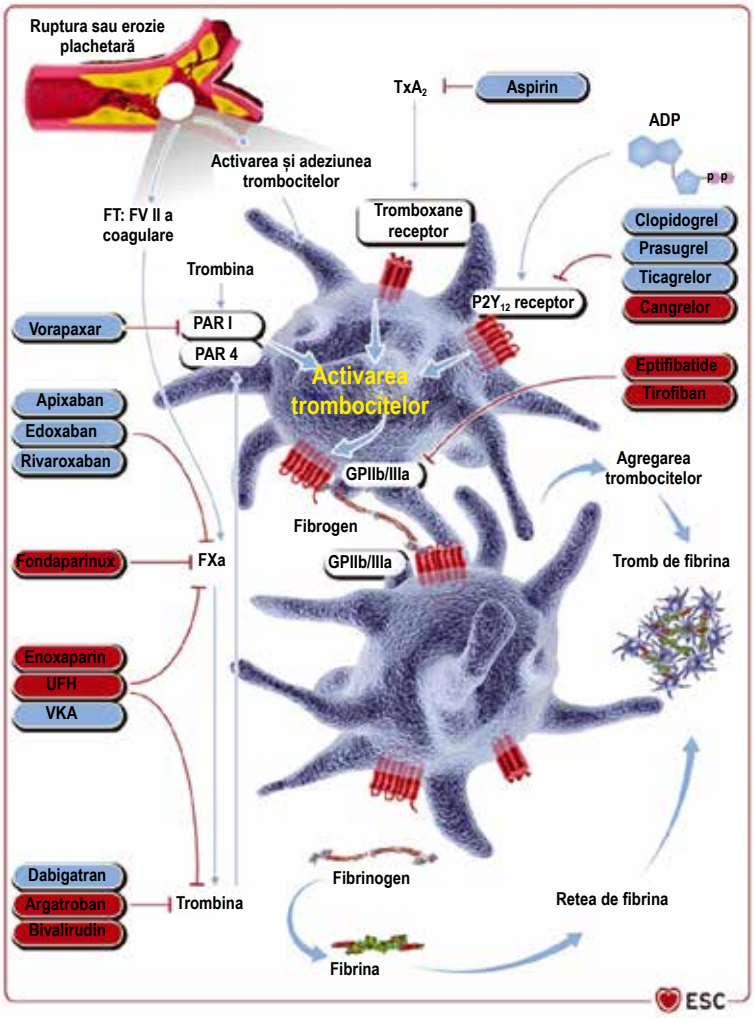


Figura 9.10. Medicamente antitrombotice pentru sindroamele coronariene cronice: ținte farmacologice.

Notă. ADP – adenozin difosfat; FVIIa – factorul VII al coagulării; FXa – factorul X al coagulării; GP – glicoproteină; PAR – receptor de activare a proteazelor; FT – factor tisular; TxA2 – tromboxan A2; UFH – heparină nefracționată; VKA – antagonist al vitaminei K

Medicamentele administrate oral sunt prezentate pe fond albastru, cele administrate parenteral pe roșu.

Aspirina previne formarea TxA2 prin acetilarea ciclooxigenazei-1 plachetare.

Pacientii cu risc ischemic crescut/inalt (RIC) și cu risc hemoragic scazut (RHS) pot beneficia de trei optiuni în scopul reducerii riscului p/u tromboză și prin urmare a ischemiei:

I. De continuat terapia DAPT (Aspirina + Clopidogrel sau Prasugrel) post PCI (trialul DAPT);

II. De asociat Ticagrelor în grupul pacienților post- IMA (trialul PEGASUS-TIMI);

III. De asociat doze mici de Rivaroxaban la tratamentul cu Aspirină în grupul pacienților cu SCC (trialul COMPASS).

De reținut! O evaluare precisă a profilului de risc ischemic și hemoragic al individului este crucială pentru ghidarea terapiei antiplachetare la pacienții cu SCC după intervenția coronariană percutanată (PCI). Pentru pacienții cu risc ischemic crescut și risc scăzut de sângerare, monoterapia cu ticagrelor poate fi considerată ca o strategie alternativă. Terapia antiplachetară dual ă (1–3 luni) este recomandată pentru pacienții cu risc crescut de sângerare și risc ischemic scăzut, comparativ cu regimul convențional de 6 luni.

Tabelul 9.5. Opțiuni pentru terapia antitrombotică intensificată – extinsă

Medicamentul	Doza	Condiții clinice	NNT (rezultate ischemice)	NNH (rezultate hemoragice)
Administrat concomitent cu Aspirină 100 mg /zi				
Rivaroxaban (COMPASS trial; vs. placebo)	2.5 mg × 2 ori/zi	Pacienți cu BAC sau PAD simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice	77	84 (sângerare majoră modificată – ISTH)
Administrat concomitent cu Aspirină în doză mică 75–162 mg/zi				
Clopidogrel, (6505/9961 din trialul DAPT vs. placebo)	75 mg/zi	Post IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an (25% SCA, 22% IM anterior).	63	105 (sângerări GUSTO moderate și severe sau sângerări BARC 2, 3 și 5)
Prasugrel, (3456/9961 din trialul DAPT vs. placebo)	10 mg/zi (5 mg/zi dacă greutatea corporală <60 kg sau vârsta ≥75 ani)	Post PCI pentru IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an	63	105 (ca mai sus)
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54 vs. placebo)	60/90 mg × 2 ori/zi	Post-IM la pacienții care au tolerat DAPT timp de 1 an	84	81 (sângerări majore TIMI)

Notă. *SCA – sindrom coronarian acut; BARC – Consorțiul de cercetare academică a hemoragiei; BAC – boala arterial coronariană; DAPT – terapia antiplachetară dublă; GUSTO – utilizarea globală a streptokinazei și a activatorului de plasminogen tisular pentru arterele ocluzate; ISTH – Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază; IM, infarct miocardic; NNH – numărul necesar pentru a provoca un eveniment dăunător; NNT – numărul necesar pentru a trata pentru a preveni un eveniment advers; BAP – boala arterială periferică; PCI – intervenție coronariană percutanată; TIMI – tromboliza în infarctul miocardic. Medicamentele (în plus față de Aspirina 75–100 mg/zi) pentru opțiunile DAPT extinse sunt listate în ordine alfabetică.*

Inhibitorii pompei de potoni. Terapia antitrombotică poate provoca sângerare gastrointestinală, în special la pacienții cu risc crescut, cum ar fi vârstnicii, cei cu antecedente de sângerare gastrointestinală sau cu boală peptică, consum exagerat de alcool, consum permanent de steroizi, de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), sau primirea unei combinații de medicamente antitrombotice. La pacienții ce administrează diferite tipuri de terapie antitrombotică, inhibitorii pompei de protoni pot fi eficienți în reducerea riscului de sângerare gastrointestinală, în special cauzate de leziuni gastroduodenale. În general, protecția gastrică cu inhibitorii pompei de protoni este recomandată pacienților cu risc crescut de sângerare gastrointestinală atât timp cât se administrează orice terapie antitrombotică. Deoarece inhibitorii pompei de protoni, precum Omeprazolul și Esomeprazolul, inhibă CYP2C19, atunci când sunt administrați cu Clopidogrel, ei reduc expunerea la metabolitul activ al Clopidogrelului; deci utilizarea lor este descurajată în asociere cu Clopidogrel.

Hipolipemiante. Dislipidemia trebuie tratată în concordanță cu ghidurile de dislipidemie, în funcție de riscul cardiovascular (CV) și de nivelul de LDL colesterol. Pacienții cu boală coronariană cu risc foarte înalt de a face evenimente cardiovasculare, trebuie să primească tratament cu statine indiferent de nivelul LDL. Se recomandă statine – Simvastatină, 40 mg/zi, Pravastatină, 40 mg/zi, Rosuvastatină, 10 mg/zi și Atorvastatină, 80 mg/ zi – la pacienții cu risc cardiovascular înalt, iar doza va fi crescută până la atingerea valorilor-țintă de LDL colesterol. În caz dacă LDL-colesterolul nu a atins nivelul optim, în funcție de categoria de risc CV, va fi asociat un alt hipolipemiant – Ezetimib, care reduce absorbția intestinală a colesterolului și se administrează în asociere cu statine (în caz de efecte secundare se va reduce doza de statină).

Pacienții cu risc foarte înalt și/sau cei care au suportat o afecțiune CV vor beneficia de tratament cu inhibitorii de PCSK9 (Evolocumabul și Alirocumabul sunt foarte eficienți în reducerea nivelului de colesterol, scăzând LDLc sub 1,3 mmol/L (50 mg/dl). Această grupă de medicamente se va asocia la tratamentul cu statine în cazul când LDL – colesterolul nu a atins nivelul < 1,4 mmol/l. Nivele foarte scăzute de colesterol sunt bine tolerate și se asociază cu evenimente cardiovasculare reduse, însă prețul ridicat al inhibitorilor de PCSK9 le face inaccesibile multor sisteme de sănătate și nu se cunoaște siguranța utilizării acestora pe termen lung.

O alta grupa de hipolipemiante este reprezentata de fibrați. Fenofibratul, 160 mg (eficiență dovedită la pacienții diabetici cu hipertrigliceridemie), și Gemfibrozilul aduc beneficii la pacienții cu insulinorezistență, Torcetrapidul crește valorile de HDL colesterol.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei reduc mortalitatea, scad riscul de infarct miocardic, accident vascular cerebral, de insuficiență cardiacă al pacienților cu disfuncție de VS. Este recomandat ca IECA sau BRA (în caz de intoleranță) să fie luați în considerare în tratamentul pacienților cu sindrom coronarian cronic care au și HTA, FEVS <40%, diabet, boala cronică de rinichi (dacă nu sunt contraindicați: disfuncție renală severă, hiperpotasemie etc).

La pacienții cu sindrom coronarian cronic fără ICC, *inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron* reduc evenimentele cardiovasculare și riscul de deces doar când au fost comparate cu placebo, nu și cu alte medicamente, și nu se recomandă în afara controlului TA pacienților cu sindrom coronarian cronic și fără ICC sau cu risc cardiovascular înalt.

De reținut! Dovezi solide susțin utilizarea inhibitorilor cotransportorului 2 de sodiu-glucoză și a agoniștilor receptorilor peptidici-1 de tip glucagon, care sunt acum recomandați ca terapii de primă linie pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și SCC pentru a reduce evenimentele cardiace adverse majore, indiferent de controlul glicemic și de medicamentele hipoglicemice.

Tratamentul intervențional de revascularizare în SCC

Tratamentul intervențional de revascularizare în SCC este important în managementul SCC ca un adjuvant la terapia medicamentoasă. Revascularizarea prin intervenție coronariană percutană (PCI) sau bypass aortocoronarian (CABG) este mai eficientă pentru controlul anginei, reducerea consumului de medicamente antianginoase, refacerea capacității de efort și ameliorarea calității vieții față de aplicarea doar a terapiei medicamentoase.

Ghidurile anterioare susțin indicația de revascularizare la pacienții cu SCC care primesc terapia medicală optimă și continuă să fie simptomatici și/sau la cei la care revascularizarea ar putea ameliora prognosticul. Aceste recomandări sugerează că revascularizarea la pacienții cu angină și cu stenoză semnificativă era adesea o terapie de linia a doua după eșecul terapiei medicamentoase. Dovezile actuale însă susțin că revascularizarea prin PCI sau CABG poate fi eficientă pentru ameliorarea anginei prin reducerea utilizării medicamentelor antianginoase și ameliorarea capacității de efort și a calității vieții față de terapia medicamentoasă singură.

Revascularizarea prin PCI sau CABG își propune să elimine eficient ischemia miocardică și manifestările clinice în rândul pacienților cu stenoză coronariană semnificativă și să reducă riscul de evenimente cardiovasculare majore acute, inclusiv de IM și de deces cardiovascular. În cadrul studiilor, pacienții supuși la strategia invazivă au avut rate semnificativ mai scăzute de IM spontan și o îmbunătățire a stării de sănătate legate de angină pectorală față de cei tratați conservativ.

Combinarea revascularizării cu terapia medicală optimă a redus mortalitatea cardiacă și a evidențiat o scădere semnificativă absolută cu 2,2 % a mortalității cardiovasculare în favoarea strategiei invazive. Este necesară evaluarea raportului risc-beneficiu individual, iar revascularizarea ar trebui să fie luată în considerare doar dacă beneficiul așteptat depășește potențialele riscuri.

Pentru cazurile clinice complexe, în vederea definirii celei mai bune strategii de tratament, în special atunci când atât CABG (bypass coronarian) cât și PCI (intervenție coronariană percutană) au același nivel de recomandare, este necesară o discuție în cadrul echipei multidisciplinare (Heart Team), care să includă reprezentanți din domeniul cardiologiei intervenționale, chirurgiei cardiace, cardiologiei non-intervenționale și alte specialități, acolo unde este necesar. Scopul acestei întâlniri este de a selecta tratamentul cel mai adecvat pentru îmbunătățirea rezultatelor și a calității vieții pacientului (Tabelul 9.6).

Tabelul 9.6. Recomandări privind alegerea modului de revascularizare

	PCI	**CABG**
Trunchiul comun stâng	În caz de scor SYNTAX ≤22, în care PCI poate oferi o completitudine echivalentă a revascularizării față de CABG, PCI este recomandată ca alternativă având în vedere invazivitatea mai scăzută și supraviețuirea non-inferioară. (IA) Scor SYNTAX 23-32, în care PCI poate oferi o completitudine echivalentă a revascularizării față de CABG, PCI ar trebui considerată. (IIA)	CABG este recomandată ca mod preferat de revascularizare față de PCI, având în vedere riscul mai scăzut de infarct miocardic spontan și revascularizare repetată. (I A)
Multivasculară cu diabet	La pacienții SCC cu risc chirurgical foarte înalt, PCI ar trebui considerată față de tratamentul medical pentru a reduce simptomele și efectele adverse. (IIaB)	La pacienții SCC cu boală coronariană multivasculară semnificativă și diabet, care nu au răspuns suficient la tratamentul medical conform ghidurilor, CABG este recomandată față de tratamentul medical și față de PCI pentru a îmbunătăți simptomele și rezultatele (IA).
Multivasculară fără diabet	La pacienții SCC cu LVEF păstrată, fără diabet, care nu au răspuns suficient la tratamentul medical conform ghidurilor și au boală coronariană multivasculară semnificativă de complexitate anatomică scăzută până la intermediară, în care PCI poate oferi o revascularizare echivalentă cu CABG, PCI este recomandată. (IA)	La pacienții SCC cu boală coronariană multivasculară semnificativă, cu LVEF păstrată, fără diabet și care nu au răspuns suficient la tratamentul medical conform ghidurilor, CABG este recomandată față de tratamentul medical pentru a îmbunătăți simptomele, supraviețuirea și alte rezultate. (IA)

Afectarea unui singur vas sau a două vase care implică LAD proximal	La pacienții SCC cu boală coronariană semnificativă a unui singur vas sau a două vase care implică LAD proximal și care nu au răspuns suficient la tratamentul medical conform ghidurilor, CABG sau PCI este recomandată față de tratamentul medical pentru a îmbunătăți simptomele și rezultatele. (IA)	La pacienții SCC cu boală coronariană semnificativă a unui singur vas sau a două vase care implică LAD proximal și cu leziuni complexe, mai puțin susceptibile de a beneficia de PCI și care nu au răspuns suficient la tratamentul medical conform ghidurilor, CABG este recomandată pentru a îmbunătăți simptomele și a reduce ratele de revascularizare. (IB)
Afectarea unui singur vas sau a două vase care nu implică LAD proximal	La pacienții SCC simptomatici cu boală coronariană semnificativă a unui singur vas sau a două vase care nu implică LAD proximal și cu insuficient răspuns la tratamentul medical conform ghidurilor, PCI este recomandată pentru a îmbunătăți simptomele. (IB)	La pacienții SCC simptomatici cu boală coronariană semnificativă a unui singur vas sau a două vase care nu implică LAD proximal și cu insuficient răspuns la tratamentul medical conform ghidurilor, care nu sunt susceptibili de a beneficia de revascularizare prin PCI, CABG poate fi considerată pentru a îmbunătăți simptomele. (IIB)

La pacienții cu sindrom coronarian cronic (SCC) și fracție de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) ≤35%, se recomandă alegerea între revascularizare și tratament medical, după o evaluare atentă, de preferință de către echipa multidisciplinară, a anatomiei coronariene, corelației dintre boala coronariană și disfuncția ventriculului stâng, a comorbidităților, a speranței de viață, a raportului individual risc-beneficiu și a perspectivelor pacientului. La pacienții SCC cu LVEF >35 %, revascularizarea miocardică este recomandată, pe lângă tratamentul medical conform ghidurilor.

La pacienții SCC cu angină persistentă, în ciuda tratamentului medical conform ghidurilor, revascularizarea miocardică a bolii coronariene obstructive funcțional semnificative este recomandată pentru a îmbunătăți simptomele. Luarea deciziilor prin acord comun este esențială după informarea complexă a pacientului privind avantajele și dezavantajele anticipate ale celor două strategii, inclusiv în legătură cu riscul de sângerare asociat DAPT în cazul revascularizării prin PCI și în vederea discuției legate de cea mai bună alegere între modalitățile de revascularizare – PCI sau CABG – cu fiecare pacient.

La pacienții cu afectare multivasculară sau cu leziune de trunchi comun, complexitatea anatomiei coronariene și riscul angioplastiei sunt calculate cu ajutorul scorului SYNTAX. De asemenea, se recomandă măsurarea presiunii intrecoronariene prin ecografie intravasculară sau tomografie coerentă, în scop de ghidarea selecției leziunilor pentru intervenție la pacienții cu boală coronariană multivasculară. În caz de scor SYNTAX ≤ 22, PCI este recomandată ca alternativă la CABG, având în vedere invazivitatea mai scăzută și rata de supraviețuire non-inferioară. Superioritatea CABG, față de cea a PCI, a fost atestată la paci-

enții diabetici cu SCC și cu leziuni aterosclerotice tricoronariene și la pacienții nondiabetici cu leziune de trunchi comun coronarian stâng și un scor SYNTAX ≥ 33 sau cu leziuni tricoronariene și un scor SYNTAX de > 22.

De reținut! Ghidurile actuale recomandă revascularizarea miocardică pentru pacienții cu SCC cu FEVS >35% și boală a lumenului semnificativă funcțional, boală trivasculară sau boală semnificativă monovasculară sau bivasculară care implică artera descendentă anterioară stângă proximală. Decizia între revascularizare și terapia medicamentoasă ar trebui luată în cadrul echipei cardiace. Pentru pacienții cu SCC eligibili chirurgical, cu BAC multivasală și FEVS ≤35%, CABG este recomandat în locul terapiei medicamentoase. PCI poate fi considerată o alternativă la bypass coronarian (CABG) pentru pacienții care prezintă risc chirurgical ridicat sau nu sunt operabili.

Decizia finală va fi luată de o echipă multidisciplinară, informând pacientul despre riscurile și beneficiile fiecărei metode de revascularizare și ținând cont de preferințele acestuia.

Revascularizarea prin intervenție coronariană percutanată (PCI) constă în implantarea unui stent la nivelul leziunilor coronariene semnificative, expandând placa aterosclerotică și restabilind lumenul arterial (Figura 9.11).

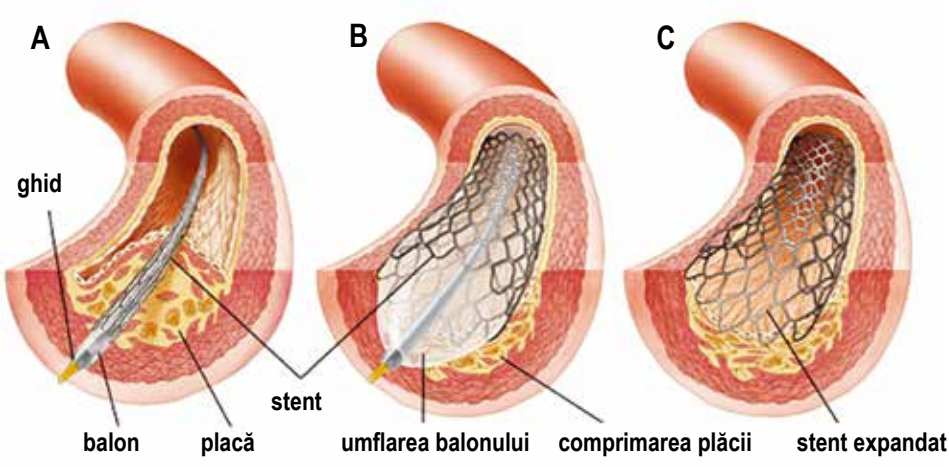
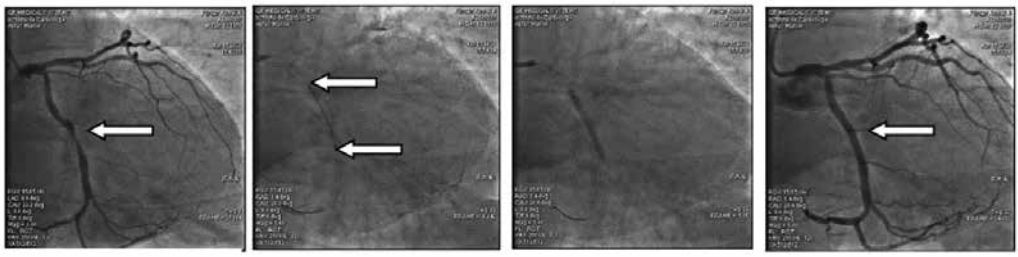


Figura 9.11. Etapele PCI
A. Traversare de ghid prin placa aterosclerotică cu poziționare de stent la nivelul stenozei; B. Expandarea stentului; C. Restabilirea completă a lumenului arterial

Metoda necesită abord arterial identic celuia pentru efectuarea coronarografiei, implicând astfel și complicații locale similare.



A. Stenoza severă de arteră circumflexă | B. Traversarea ghidului și poziționarea stentului | C. Expandarea stentului | D. Artera circumflexă post-angioplastie

Figura 9.12. PCI pe artera circumflexă

De reținut! Ghidul din 2024 recomandă pentru prima dată utilizarea imagisticii intracoronariane, fie ecografie intravasculară, fie tomografie cu coerență optică, pentru ghidarea PCI în leziuni complexe, cum ar fi leziunile lumenului, bifurcațiile adevărate și leziunile lungi. Studiile clinice de referință RENOVATE-COMPLEX PCI și OCTOBER au demonstrat rezultate mai bune cu PCI ghidat intravascular prin ultrasunete, comparativ cu PCI ghidat prin angiografie.

Stenturile coronariene au fost dezvoltate pentru a preveni reculul arterial și restenoza după dilatarea balonului. Stenturile pot fi clasificate în trei familii mari: stenturi metalice simple (BMS), stenturi farmacologice (DES) și carcase vasculare bioresorbabile (BRS).

Primele stenturi BMS au fost fabricate din oțel inoxidabil și, în pofida profilului gros și flexibilității reduse, au arătat superioritate față de angioplastia simplă cu balon, eliminând ocluzia bruscă și reducând rata de restenoză.

Stenturile farmacologice DES de prima generație (sirolimus și paclitaxel) au la bază cele două medicamente antiproliferative, utilizate inițial în DES-urile de primă generație, și au demonstrat rezultate clinice superioare în raport cu BMS. La stenturile farmacologice de a doua generație, platforma stenturilor a fost schimbată din oțel inoxidabil în aliaje metalice (cobalt-crom sau platină-crom), ceea ce a redus grosimea tijei și a asigurat o mai mare flexibilitate. O nouă strategie de eliminare a complicațiilor mediate de polimeri a fost dezvoltarea DES-urilor fără polimer, cu o suprafață poroasă încărcată cu medicamentul antiproliferativ, eliberat direct din acești pori după implantare. Stenturile farmacologice acoperite cu polimeri biodegradabili (cum ar fi poli-DL-lactidă-co-glicolidă sau PLLA), pot oferi avantaj prin degradarea polimerului bioresorbabil simultan cu eliberarea controlată a medicamentului antiproliferativ în faza incipientă postimplantare. După eliberarea completă a medicamentului și biodegradarea polimerului, în artera coronară rămâne doar platforma metalică.

Carcasele bioresorbabile asigură livrarea locală a medicamentelor, servește ca suport mecanic al DES-urilor permanente în primele 12 luni și se reabsoarbe complet după 24-36 de luni, permițând restabilirea diametrului luminal normal

și a funcției vasomotorii. La un an de la implantare s-au înregistrat rate mai mari de tromboză și de infarct miocardic, de aceea utilizarea carcaselor bioresorbabile este limitată doar la registre sau trialuri clinice controlate.

De reținut! Stenturile cu eliberare de medicamente sunt recomandate față de baloanele acoperite cu medicamente pentru tratamentul restenozei intrastent.

Revascularizarea prin bypass aortocoronarian (CABG) presupune suturarea de grafturi arteriale sau venoase distal de zona cu stenoză. Această manevră asigură restabilirea aportului normal de sânge în coronarele cu leziuni hemodinamice semnificative (figura 9.13).

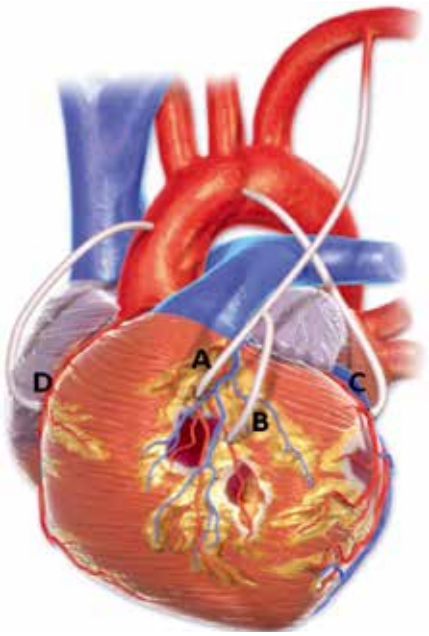
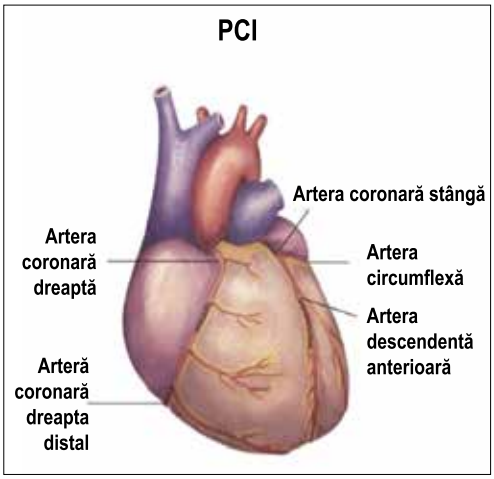


Figura 9.13. CABG cvadruplu: graft arterial în „Y" – a. mamară internă stângă pe artera descendentă anterioară (A), cu segment din a. radială stângă pe primul ram diagonal (B), graft venos safen pe artera circumflexă (C) și pe artera coronară dreaptă (D)

În pofida complicațiilor induse de tratamentul chirurgical pe parcursul ultimilor decenii, rezultatele clinice ale CABG au fost semnificativ îmbunătățite prin aplicarea tot mai largă a grafturilor arteriale și perfecționarea dispozitivelor de circulație extracorporală, prin menajarea miocardică vigilentă, tehnicile „off-pump" și farmacoterapie postoperatorie eficientă. Siguranța pe termen lung este mai bună pentru grafturile arteriale (de obicei artera mamară internă – ram din artera subclavie stângă sau dreaptă, dar și segmente din artera radială sau gastroepiploică) comparativ cu cele venoase (segmente de venă safenă internă inversată, conectată proximal la aortă și distal la artera coronară țintă), datorită diferenței de structură a peretelui celor două tipuri de vase, cel arterial fiind mai adecvat regimului de presiune existent în circulația sistemică, în care grafturile sunt conectate.

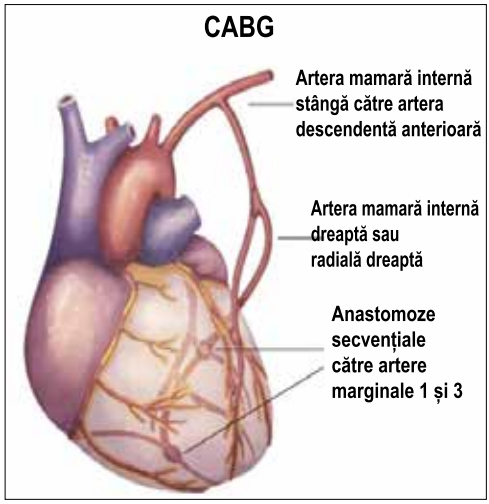
Clasic, CABG necesită cardioplegie (oprirea cordului), timp în care pacientul este conectat la circulație extracorporală prin aparat cord-pulmon. În ultimul deceniu au fost introduse tehnici operatorii fără cardioplegie (chirurgie pe cord bătând cu abord clasic – sternotomie, sau mini-invaziv – abord intercostal și chirurgie robotică. CABG a demonstrat rezultate clinice mai bune la pacienții diabetici cu leziuni coronariene mai complexe, existând câteva aspecte clinice, anatomice și tehnice care ar trebui luate în calcul de către echipa multidisciplinară în luarea unei decizii (Figura 9.14).



Favorizează CABG Caracteristici clinice Diabet Scăderea funcției VS (FE ≤35%) Contraindicații pentru DAPT Restenoze intrastent difuze, recurente

Aspecte anatomice și tehnice

Boală multivasculară cu scor SYNTAX ≥23 Anatomie ce ar rezulta probabil cu o revascularizare incompletă prin PCI Leziuni coronariene sever calcificate ce pot limita **Necesitatea intervențiilor concomitente** expandarea acesteia Patologia aortei ascendente cu indicație chirurgicală Chirurgie cardiacă concomitentă


CABG
Artera mamară internă stângă către artera descendentă anterioară
Artera mamară internă dreaptă sau radială dreaptă
Anastomoze secvențiale către artere marginale 1 și 3

Favorizează PCI Caracteristici clinice Prezența comorbidităților severe (reflectate inadecvat de scoruri)

Vârstă înaintată / dizabilitate/ speranță de viață redusă **Aspecte anatomice și tehnice** Boală multivasculară cu scor SYNTAX 0-22 Anatomie ce ar rezulta probabil cu o revascularizare incompletă prin CABG Deformări toracice sau scolioză severă Sechele de iradiere toracică Aortă de porțelan

Figura 9.14. Aspecte de care trebuie să țină cont echipa multidisciplinară la luarea deciziei de revascularizare prin PCI sau CABG la pacienții cu SCC și cu leziuni tricoronariene și/sau de trunchi comun

Decizia de revascularizare miocardică chirurgicală trebuie să se bazeze pe așa factori precum vârsta pacientului, comorbiditățile, CABG în antecedente, fragilitatea sau imobilizarea pacientului, posibilitatea obținerii unei revascularizări complete și durabile, dar și pe dorința pacientului, după consiliere adecvată de către echipa multidisciplinară.

Revascularizarea hibrid în caz de boala coronariană multivasculară. Revascularizarea hibridă combină două tehnici de tratament pentru boala coronariană multivasculară: bypass coronarian direct minim invaziv (MIDCAB), pentru

a grefa artera mamara internă stângă (LIMA) pe sistemul LAD, și PCI, pentru tratamentul arterelor coronare rămase afectate. Aceasta abordare hibridă nu utilizează bypass cardiopulmonar, fiind o procedură off-pump, ceea ce o face mai potrivită pentru pacienții cu risc moderat până la ridicat pentru chirurgie. Cu toate acestea, frecvența revascularizărilor hibride este extrem de scăzută, doar 0,1% din revascularizările chirurgicale.

Prognosticul în SCC este mai rezervat la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, număr mai mare de vase afectate, leziuni proximale ale arterelor coronare, angină pectorală severă, ischemie extinsă, vârsta înaintată. Rata mortalității anuale variază între 1,2 % – 2,4 % per an, cu o incidență anuală de moarte cardiacă de 0,6 % – 1,4 % și infarct miocardic non-fatal de 0,6 % în studiul RITA-2 și 2,7 % în studiul COURAGE.

9.7. Cazuri clinice

Caz clinic nr.1. Evaluarea etapizată a pacientului cu suspecție la sindrom coronarian cronic Pacient. X, bărbat, 64 de ani, s-a adresat la medic din cauza durerii, uneori discomfort toracic cu localizare retrosternală, care apare la efort fizic de intensitate medie, dispare după 10 min. de repaus. Din anamnesticul bolii: durerea toracică a apărut de circa șase luni, fără agravare în ultimele patru săptămâni. La vârsta de 60 de ani a fost diagnosticat cu HTA, cifre maxime 175/100 mmHg; administrează Lizinopril 10 mg și indapamid 1,5 mg; hiperlipidemie, este fumător.

Rezolvarea cazului

Pasul 1. Excluderea anginei pectorale instabilă sau a altor forme de SCA. Pacientul prezintă suspecție de boala arterelor coronare, manifestată prin sindrom coronarian cronic în baza durerilor anginoase tipice, iar evoluția stabilă în ultimele patru săptămâni sugerează angina pectorală stabilă. Prezența factorilor de risc CV crește probabilitatea diagnosticului.

Evaluarea stării generale a pacientului și a comorbidităților care ar putea influența deciziile terapeutice. Sunt luate în considerare și alte cauze potențiale ale simptomelor. Examenul fizic a evidențiat ritmul cardiac de 60 bpm, TA 150/80 mmHg. Examenul sistemului cardiovascular, al plămânilor și al abdomenului au fost normale; absența edemelor pe membrele inferioare.

Pasul 2. Include testarea inițială și evaluarea funcției VS. Analizele de laborator au evidențiat: glicemia – 5,6 mmol/l, creatinine – 101 mmol/l, colesterol total – 4,4 mmol/l, HDL-colesterol 1,08 mmol/l, LDL – 2,58 colesterol), trigliceride – 1,34 mmol/l. Pe ECG de repaus: ritm sinusal, FCC 60 b/min, AEC – normală, semne cicatriciale pe peretele anterior al VS prezentate prin unde QS și supradenivelare ST în VI-V4 (Figura 9.15). ECoCG: indurația Ao ascendente, VAo, VM, cavitățile cordului nu sunt dilatate, akinezia miocardului seg. apica-

le cu subțierea m-lui (5 mm), segmentului mediu SIV și peretelui anterior VS. Regurgitare VM II, tricuspidă, pulmonară gr. I. Afectarea relaxării m-lui VS. FE VS-50%.

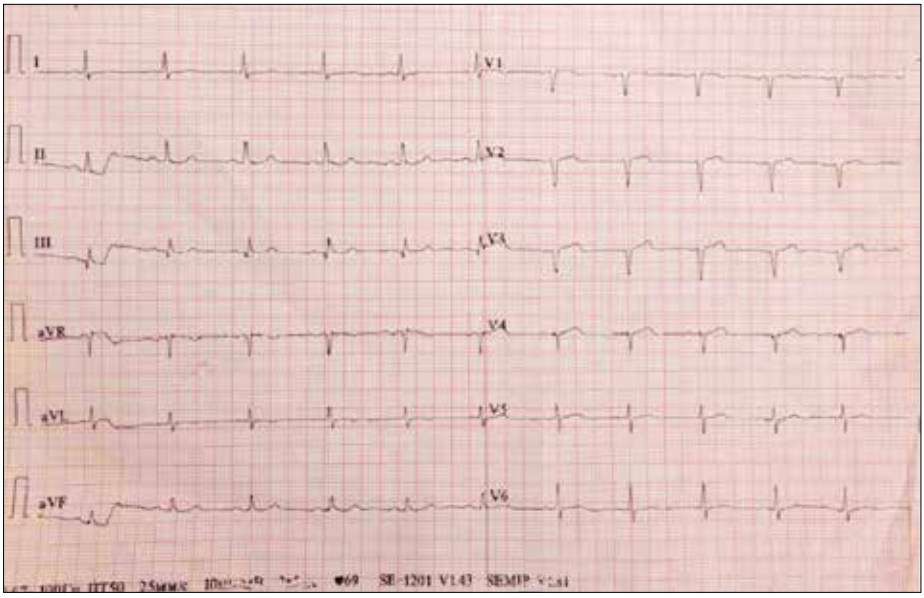


Figura 9.15. ECG în repaus

Pasul 3. Probabilitatea clinică ponderată de BAC obstructivă este estimată la 85 %.

Selectarea testelor diagnostice pentru a preciza diagnosticul și a stabili strategiile de tratament. S-a decis că pacientul are indicații pentru coronarografie. Angiografia coronariană a depistat leziune monovasculară – stenoză severă pe LAD.

Pasul 4. Pacientul a fost supus angioplastiei coronariene cu succes cu implantare de stent în 1/3 proximală a arterei anterior descendentă. Externat cu ameliorare (durerile anginoase nu s-au repetat) și recomandări de mod sănătos de viață, renunțare la fumat și continuarea tratmentului medicamentos cu Aspirină, Bisoprolol, Rozuvastatină și Ramipril la supravegherea medicului de familie. Peste șase luni: starea pacientului stabilă, accesele de angina pectoral nu s-au repetat.

Concluzia cazului. Cazul unui pacient cu sindrom coronarian cronic-angină pectorală stabilă demonstrează beneficiile tratamentului complex: medicamentos pe termen lung și intervențional prin PCI, care a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții pacientului.

Caz clinic nr.2. Revascularizarea miocardică completă prin PCI în mai multe etape în leziune tricoronariană Pacienta A., 73 de ani, s-a prezentat cu acuze de

dureri retrosternale constrictive la efort fizic mic (CF III), care cedează la Nitroglicerină, 0,5 mg s/l, la continuarea efortului se asociază cu dispnee. A suportat NSTEMI acum 14 ani. Urmează tratament cu IEC, nitrați cu eliberare prelungită. ECG: ritm sinusal cu FCC 60 b/min, AEC intermediară, subdenivelarea segmentului ST cu 0,5 mm, urmat de unda „T" negativă în D II, D III, a VF. EcoCG: dilatarea moderată a AS, îngroșarea și indurația pereților aortei și valvei aortice și cuspele valvei mitrale. FE VS – 55%, afectarea relaxării miocardului VS. Regurgitare mitrală , tricuspidă gr. II și pulmonară gr. I.

Rezolvarea cazului. Probabilitatea clinică înaltă de boală coronariană, rezistența la tratamentul medicamentos, cât și modificările ECG de repaus au indicat examinarea prin coronarografie invazivă pentru vizualizarea patului vascular și stabilirea tacticii ulterioare de tratament (Figura 9.16). S-au depistat leziuni aterosclerotice tricoronariene: stenoză severă la originea arterei circumflexe (aCx), urmată de ocluzie cronică, cu reîncărcare retrogradă a segmentelor distale prin colaterale intra- și extrasistemice – I A; stenoză critică la bifurcația arterei descendente anterioare (LAD) cu ramul diagonal I – II A; stenoză critică pe artera coronară dreaptă (RCA) – III A (Figura 9.16). Scorul Syntax intermediar (25 puncte), riscul cardiochirurgical scăzut (risc de deces 1,5%).

Echipa multidisciplinară, constituită din cardiolog, cardiolog intervenționist și cardiochirurg, a recomandat ca primă intenție procedura CABG. Pacienta a refuzat opțiunea chirurgicală de revascularizare, acceptând alternativa percutană de revascularizare prin PCI în mai multe etape.

La prima etapă s-a rezolvat ocluzia cronică pe aCx după traversarea cu un ghid de angioplastie, s-au efectuat predilatări seriate cu baloane semicompliante și implantare de stent farmacologic de a doua generație, dimensiunea 3,0-23 mm (I B), ulterior post-dilatat cu un balon noncompliant la presiuni înalte cu rezultat final bun (I C).

La a doua etapă s-a rezolvat stenoza critică de pe segmentul proximal al RCA. După traversarea stenozei cu un ghid de angioplastie, s-au efectuat predilatări seriate cu baloane semicompliante și implantare de stent farmacologic de a doua generație cu dimensiunea 2,5-22 mm (II B), cu rezultat final bun (II C).

La a treia etapă – stenoza critică de pe bifurcația LAD cu ramul diagonal I. După traversarea stenozelor cu două ghiduri de angioplastie în distalitatea ambelor vase, s-a efectuat predilatarea stenozei pe LAD în segmentul I-II cu un balon semicompliant. Ulterior, s-a implantat un stent farmacologic de a doua generație, dimensiunea 3,5-24 mm (III B), cu efectuarea unei „ferestre" în celulele stentului spre ramul diagonal I, prin tehnica „kissing-baloon" cu un rezultat final bun (III C).

În a patra etapă – stenoza ostială severă de pe aCx. După traversarea a două ghiduri de angioplastie în distalitatea aCx, și LAD, s-a efectuat predilatarea stenozei pe aCx. Ulterior, s-a aplicat tehnica „cullotte", cu implantarea a două sten-

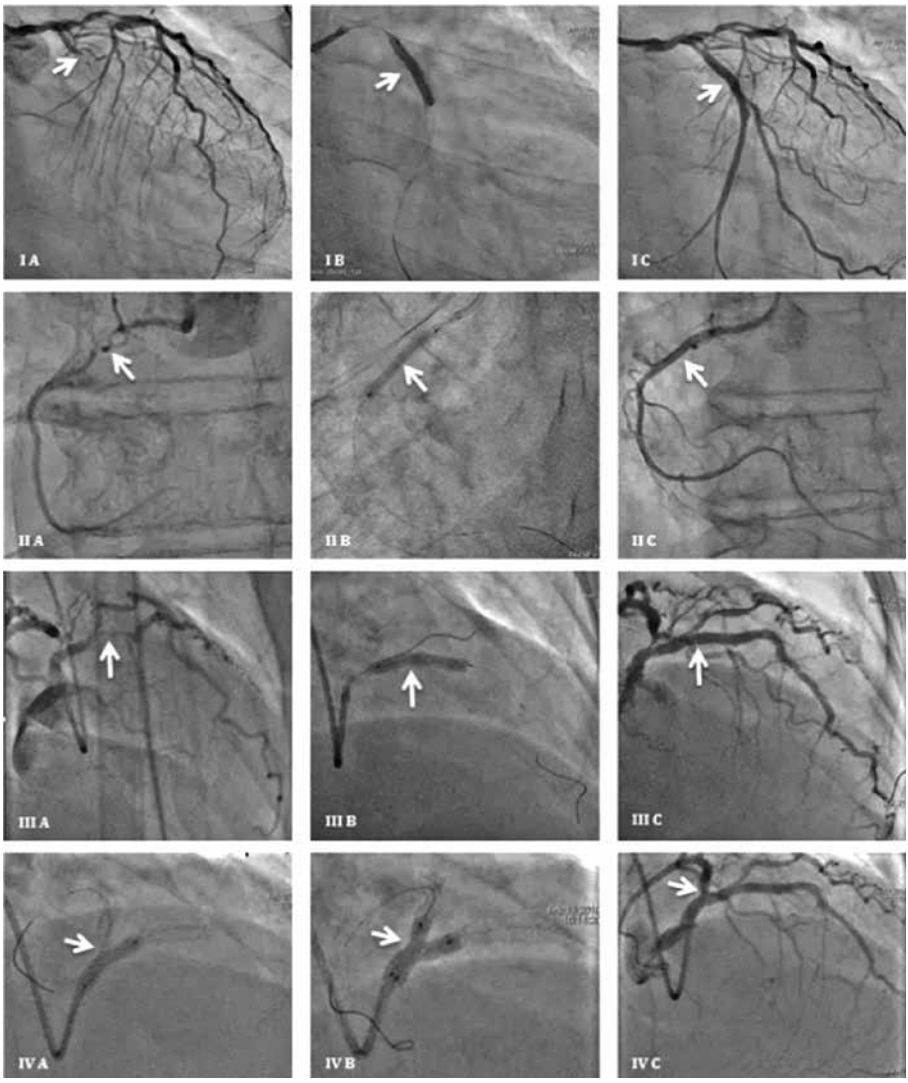


Figura 9.16. Rezultatul coronaroangiografiei

turi farmacologice de generația a doua, de 3,5-24 mm din trunchi comun spre aCx și de 3,5-20 mm din trunchi comun spre LAD (IV A). După efectuarea „kissing-baloon” (IV B), stenturile s-au optimizat proximal cu un balon non-compliant umflat la presiuni înalte, cu obținerea unui rezultat final bun (IV C).

Monitorizarea clinică și paraclinică la 1, 3, 6, 12 luni după ultima procedură a relevat că starea pacientei s-a ameliorat, a crescut toleranța la efort fizic (CF I-II), astfel s-a îmbunătățit calitatea vieții.

Concluzia cazului. Tehnicile și dispozitivele percutane moderne permit de a obține o revascularizare completă chiar în condiția unor leziuni complexe,

ceea ce ameliorează esențial prognosticul pacienților și este o alternativă în cazul când pacienții refuză revascularizarea prin CABG. În astfel de cazuri, tratamentul prin PCI necesită a fi etapizate. Astfel, pacienta a beneficiat de revascularizare miocardică completă prin PCI în patru etape, cu implantarea a cinci stenturi farmacologice de generația a II-a, cu rezultat angiografic și clinic bun.

Sarcini pentru lucrul individual. 1. Elaborați un plan de evaluare a pacientului cu suspiciune de sindrom coronarian cronic. 2. Redactați un tabel cu particularități de tratament al sindroamelor coronariene cronice cu diferite scenarii clinice.

Bibliografie

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019 Aug 31;41(3):407–77. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
2. Lüscher TF. Chronic coronary syndromes: expanding the spectrum and natural history of ischaemic heart disease. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):333–6. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa001
3. Revenco V, Ochișor V, Mihalache G. Angina pectorală stabilă Protocol clinic național. 2017;
4. Ford TJ, Stanley B, Good R, ș.a. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. J Am Coll Cardiol 2018;72:2841-2855
5. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, ș.a. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. Int J Cardiol 2018;250:1620.
6. Franz-Josef Neumann et al., ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87-165, https://doi.org/ 10.1093/eurheartj/ehy394
7. Amir Ahmadi, Gregg W. Stone et al., Prognostic Determinants of Coronary Atherosclerosis in Stable Ischemic Heart Disease Anatomy, Physiology, or Morphology? Circulation Research. 2016, Volume 119, Issue 2: 317–329, July 8, 2016
8. Vetrilă S., Abraș M, Grib L. Sindromul coronarian cronic. Elaborare metodică. Tipografia Medicina, Chișinău 2021, 46 p.
9. Carmen Ginghină, Mic tratat de cardiologie, Editura Academiei Române, București, 2010
10. Laurențiu Șorodoc, Medicină internă, editura Sedcom Libris, Iași, 2019
11. Christopher P. Cannon, M.D., Michael A.et al. Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-239
12. Christiaan Vrints, Felicita Andreotti, Konstantinos C Koskinas, Xavier Rossello, Marianna Adamo, James Ainslie, Adrian Paul Banning, Andrzej Budaj, Ronny R Buechel, Giovanni Alfonso Chiariello. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Editare și tipar executat la Tipografia „PRINT-CARO”
mun. Chișinău, str. Columna, 170
Tel.: 022 85 33 86; fax: 022 85 33 87
printcaro@gmail.com

Valeriu REVENCO,
șef Disciplina de Cardiologie,
Departamentul Medicină internă,
dr. hab. șt. med., profesor universitar.

Livi GRIB,
șef subdiviziune clinică universitară
Disciplina de Cardiologie,
IMSP SCM „Sfânta Treime”,
dr. hab. șt. med., profesor universitar,
șef Departament Medicina Internă.

PRINT CARO